

Vergleich nuklearmedizinischer und klinischer
Funktionsdiagnostik
bei nierentransplantierten Patienten

vorgelegt
von
Manuel Grau

München
- 1977

1978
-

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner

Vergleich nuklearmedizinischer und klinischer Funktions-
diagnostik bei nierentransplantierten Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manuel Grau

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. G. Heinze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 6. 78



Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	S	1
2.	<u>Methode</u>	S	4
2.1	<u>Krankengut</u>	S	4
2.2	<u>Untersuchungsmethoden</u>	S	6
2.2.1	<u>Klinische Methoden</u>	S	6
2.2.2	<u>Nuklearmedizinische Methoden</u>	S	6
2.2.2.1	Das Isotopennephrogramm	S	6
2.2.2.2	Die Gamma-Kamera	S	6
2.2.2.3	Parameter	S	7
2.2.2.4	Die Isotopen-Clearance	S	9
2.3	<u>Stadieneinteilung</u>	S	10
2.3.1	<u>Akute Abstoßung</u>	S	10
2.3.2	<u>Schockreaktion</u>	S	12
2.3.3	Chronische Abstoßung	S	13
3.	<u>Ergebnisse</u>	S	15
3.1	<u>Akute Abstoßung</u>	S	15
3.1.1	<u>Übersicht</u>	S	15
3.1.2	<u>Klinische Parameter</u>	S	19
3.1.2.1	RR	S	19
3.1.2.2	Kreatinin im Serum	S	22
3.1.2.3	Hb	S	23
3.1.2.4	Hk	S	24
3.1.2.5	Osmolalität des Urins	S	25
3.1.2.6	Na ⁺ - Ausscheidung	S	26
3.1.2.7	Kreatinin Clearance	S	26

3.1.2.8	Urin-Volumen	S	27
3.1.3	<u>Nuklearmedizinische Parameter</u>	S	28
3.1.3.1	$t_{\max}$	S	28
3.1.3.2	$t/2$ und t_e	S	32
3.1.3.3	Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min	S	35
3.1.3.4	SW	S	38
3.1.3.5	AQ	S	39
3.1.3.6	Hippuran-Clearance	S	40
3.1.4	<u>Korrelationen</u>	S	46
3.2	<u>Schockreaktion</u>	S	50
3.2.1	<u>Übersicht</u>	S	50
3.2.2	<u>Klinische Parameter</u>	S	53
3.2.2.1	RR	S	53
3.2.2.2	Kreatinin	S	57
3.2.2.3	Hb	S	57
3.2.2.4	Hk	S	58
3.2.2.5	Osmolalität des Urins	S	58
3.2.2.6	Na^+ - Ausscheidung	S	59
3.2.2.7	Kreatinin-Clearance	S	59
3.2.2.8	Urin-Volumen	S	60
3.2.3	<u>Nuklearmedizinische Parameter</u>	S	60
3.2.3.1	$t_{\max}$	S	60
3.2.3.2	$t/2$ und t_e	S	62
3.2.3.3	Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min	S	63
3.2.3.4	SW	S	64
3.2.3.5	AQ	S	65
3.2.3.6	Hippuran-Clearance	S	66
3.2.4	<u>Korrelationen</u>	S	67
3.3	<u>Chronische Abstoßung</u>	S	67
3.3.1	<u>Übersicht</u>	S	67
3.3.2	<u>Klinische Parameter</u>	S	69
3.3.2.1	RR	S	69

3.3.2.2	Kreatinin	S	72
3.3.2.3	Hb	S	72
3.3.2.4	Hk	S	73
3.3.2.5	Osmolalität des Urins	S	73
3.3.2.6	Na ⁺ - Ausscheidung	S	73
3.3.2.7	Kreatinin-Clearance	S	74
3.3.2.8	Urin-Volumen	S	74
3.3.3	<u>Nuklearmedizinische Parameter</u>	S	75
3.3.3.1	t _{max}	S	75
3.3.3.2	t/2 und t _e	S	78
3.3.3.3	Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min	S	79
3.3.3.4	SW	S	82
3.3.3.5	AQ	S	82
3.3.3.6	Hippuran-Clearance	S	83
3.3.4	<u>Korrelationen</u>	S	85
4.	<u>Diskussion</u>	S	90
4.1	<u>Untersuchungsmethoden</u>	S	90
4.1.1	<u>Radiopharmakon</u>	S	90
4.1.1	<u>Isotopennephrogramm</u>	S	91
4.1.3	¹³¹ I- <u>Hippuran-Clearance</u>	S	93
4.1.4	<u>Stadieneinteilung</u>	S	94
4.2	Ergebnisse	S	96
4.2.1	<u>Akute Abstoßung</u>	S	96
4.2.1.1	Übersicht	S	96
4.2.1.2	Klinische Parameter	S	97
4.2.1.3	Nuklearmedizinische Parameter	S	99
4.2.1.4	Korrelationen	S	104
4.2.2	<u>Schockreaktion</u>	S	106
4.2.2.1	Übersicht	S	106
4.2.2.2	Klinische Parameter	S	107
4.2.2.3	Nuklearmedizinische Parameter	S	107
4.2.2.4	Korrelationen	S	111

4.2.3	<u>Chronische Abstoßung</u>	S	111
4.2.3.1	Übersicht	S	111
4.2.3.2	Klinische Parameter	S	112
4.2.3.3	Nuklearmedizinische Parameter	S	112
4.2.3.4	Korrelationen	S	114
5.	<u>Zusammenfassung</u>	S	116
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	S	122

Vergleich nuklearmedizinischer und klinischer Funktionsdiagnostik bei nierentransplantierten Patienten

1. Einleitung

Nierentransplantationen werden seit einigen Jahren in mehreren Ländern als eine die chronische Hämodialyse ersetzende bzw. ergänzende Behandlungsmethode für geeignete Patienten mit terminaler Urämie durchgeführt (47). Dabei konnte mit Lebend-(Verwandten-) Spendernieren eine ebenso große Überlebensrate für die Patienten erzielt werden wie mit der chronischen Heimdialyse. Die Erfolgsquoten der Zentrumsdialyse liegen etwas höher, die der Leichennierentransplantation etwas niedriger. Z.B. fanden Edmund G. Lowrie et al. eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 89,5 Prozent bei Patienten mit Lebend-(Verwandten-) Nieren, von 88,5 Prozent bei Patienten mit Heimdialyse. Die Ergebnisse bei der Zentrumsdialyse bzw. Leichennierentransplantation sind mit 92,9 bzw. 68,7 Prozent angegeben (24).

Hauptprobleme bei Nierentransplantationen sind neben der Wahl des Spenders und der Beherrschung von extrarenalen Komplikationen, hervorgerufen durch die notwendige immunsuppressive Therapie, die frühzeitige Diagnose und Therapie der häufigen Komplikationen wie akute und chronische Abstoßung sowie der Schockniere. (2,4,6,12,16,30,31,34,45) Gerade bei diesen Krankheitsbildern ist die rechtzeitige Diagnose jedoch von entscheidender Bedeutung, hängt davon doch der organerhaltende Einsatz der Therapie mit hohen Prednisondosen, Immunsuppressiva, Anti-Lymphozytenserum und Röntgenbestrahlung des Transplantats ab bzw. können dem Patienten unnötige Therapieschäden erspart werden.

Nuklearmedizinische Methoden tragen zur Früh- und Differentialdiagnose dieser Komplikationen in erheblichem Maße bei. (2,4,6,11,17,30,33,40,41,45) Es werden hier verschiedene Verfahren angewandt, über deren Einsatz und Stellenwert man sich noch nicht einig ist. So werden zum Teil

andere Radiopharmazeutika empfohlen als das am meisten gebräuchliche ^{131}J -Hippuran, wie z.B. $^{197}\text{HgCl}_2$ (44) oder $\text{DMSA-Sn-Tc } 99\text{m}$ (10). Zum Teil wird das Isotopennephrogramm auch nur qualitativ beurteilt und semiquantitativ berechnet (2,16) oder es werden zur quantitativen Analyse andere Parameter als die von K. zum Winkel (48) vorgeschlagenen benutzt, wie z.B. bei A.M. Joekes et al. die Neigung der "tissue background disappearance curve" zwischen 7 u. 17 min post injectionem, aus der er $t/2$ berechnet (22), oder der von E.V. Dubovsky et al. (6) verwendete excretory index " (EI). Neben unterschiedlichen Clearance-Methoden (2) werden auch verschiedene Verfahren zur schwierigen Differentialdiagnose von akuter Abstoßung und Schockreaktion angewandt, wie z.B. von D.G. Pavel et al. das Tc-DTPA-Nephrogramm zusammen mit Szintiphotos und einem Hippuran-Nephrogramm (30), von E.V. Dubovsky et al. die "Radioiodinated Autologous Fibrinogen" (RAF-) Methode (6) oder von K.R. Schmidt et al. die Durchblutungsmessung mit ^{133}Xe (41). Auch über die Schlußfolgerungen, die sich aus nuklearmedizinischen Methoden ziehen lassen, gibt es unterschiedliche Auffassungen: Während z.B. M. Hayes et al. das Isotopennephrogramm mit ^{131}J -Hippuran zur Überwachung transplanterter Nieren als zu unempfindlich ganz ablehnen und der Sequenzszintigraphie nur in den ersten 14 Tagen post OP zusätzliche Informationslieferung zu den klinischen Parametern zubilligen (17), wiesen Pfeiffer et al. die lückenlose Überwachungsmöglichkeit durch die Kombination von ^{131}J -Hippuran-ING, -Clearance, -Sequenzszintigraphie und ^{133}Xe -Durchblutungsmessung nach (33); und während z.B. R. Sauer et al. im ING schon Veränderungen der akuten Abstoßung vor klinischer Manifestation beschreiben (40), wird dieses von D.G. Pavel et al. bestritten (30). Was noch nicht vorliegt, ist eine genaue Analyse des Verhaltens der ^{131}J -Hippuran-Clearance und des ^{131}J -Hippuran-INGs mit seinen quantitativen Parametern während akuter und chronischer Abstoßung sowie der Schockreaktion in Vergleich zu klinischen Befunden. Die vorliegende Arbeit

versucht anhand einer statischen Langzeitstudie aufzuzeigen, welcher Stellenwert diesen Ergebnissen nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden und den wichtigsten klinischen und chemischen Untersuchungsbefunden hinsichtlich einer adäquaten, früh einsetzenden Therapie der genannten Komplikationen nach Nierentransplantationen zukommt.

2. Methode

2.1 Krankengut

Es wurden die Daten von 85 Patienten untersucht, die in der Zeit vom 20.6.66 bis 16.4.75 in der Chirurgischen Universitätsklinik München Nierentransplantate erhielten und sich in der Folgezeit in Überwachung befanden.

Das Durchschnittsalter war 30,9 (15-53) Jahre. 47 Patienten waren männlichen, 38 weiblichen Geschlechts. Die durchschnittliche Zahl von nuklearmedizinischen Untersuchungen betrug 7,2 (1-25) pro Patient. Die übrigen Daten gehen aus Tabelle 1 hervor:

a)

Vorerkrankung

Art	N
perakute od. subakute Glomerulonephritis	4
chronische Glomerulonephritis	45
chronische Pyelonephritis	15
nicht differenzierbare Schrumpfnieren	10
Zystennieren	7
maligne Nephrosklerose	1
nekrotisierende Angiitis	1
Gichtnieren	1
Goodpasture-Syndrom	1

b)

Art des Transplantats

Leichen- nieren	Lebenspender- nieren	Unbekannt	N
56	20	9	

c)

Nephrektomie

Ja	Nein	Unbekannt	N
64	15	6	

Tabelle 1: Daten des Krankenguts

a) Vorerkrankung, b) Art des Transplantats, c) Nephrektomie

N=Zahl der Fälle.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Klinische Methoden

Die klinischen Werte wurden in der allgemein üblichen Weise im klinisch-chemischen Labor der Medizinischen Klinik der Universität München (Leiter Prof. Scriba) erhalten. Ausgewertet wurden (5, 7, 21, 34, 41): RR, Kreatinin im Serum, Hb, Hk, Osmolalität des Urins, Na^+ - Ausscheidung im Urin/24 Std., Kreatinin - Clearance, 24 - Stunden - Urinvolumen.

2.2.2 Nuklearmedizinische Methoden

2.2.2.1 Das Isotopennephrogramm (ING)

Prinzip: Nach i.v. Injektion des zu 80% tubulär sezernierten Radioisotops ^{131}J -Hippuran wird mittels einer externen Meßsonde die Zeitaktivitätskurve des Gamma-Strahlers über der Nierenregion registriert, unter der Voraussetzung, daß die Zu- und Abnahme der Aktivität ein Ausdruck der Nierendurchblutung, der Elimination der Testsubstanz aus dem Blut durch die Niere und dem Abfluß des radioaktiven Urins aus der Niere in die Blase sind (48).

Untersuchungsgang: Unter Standardbedingungen (nach Hydrierung mit 10 ml H_2O /kg Körpergewicht, sitzend) wurden 0,2 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht ^{131}J -Hippuran in eine Kubitalvene injiziert und an einem Dualmeßstand (Fa. Picker) über der in der Fossa iliaca liegenden Transplantatniere die Zeitaktivitätskurve mit einer 2"- Szintillationssonde registriert (Fenstereinstellung 320 - 420 KeV).

2.2.2.2 Die Gamma-Kamera

Ab Mai 1971 kam eine Gamma-Kamera (Picker Dyna II), 4096 - Kanal - Kernspeicher, digitaler Bandspeicher

und Multi-8-Rechner zur Anwendung.

Prinzip: Die durch einen Parallellochkollimator in den Detektorkopf einer Gamma-Kamera eintretende Gamma-Strahlung erzeugt in einem großflächigen Szintillationskristall (NaJ) Lichtblitze, die in ihrer unterschiedlichen Lokalisation und Stärke von einzelnen Photomultiplern registriert werden. Die so gewonnenen Detektorimpulse werden über ein Verstärkersystem und einen Impulshöhenanalysator geleitet. Von da werden sie einerseits über einen Digital-Converter einem Kernspeicher zugeleitet, andererseits durch einen Kathodenstrahloszillographen sichtbar gemacht und mit Hilfe einer Polaroidkamera aufgenommen.

(Szintiphoto). Aus den im Kernspeicher gesammelten Daten können durch einen Computer die Aktivitätszeitkurven berechnet werden. Dabei können mit Hilfe eines Lichtgriffels (light-pen) bestimmte Organbereiche (regions-of-interest) festgelegt und die in ihnen enthaltene Aktivität gesondert bestimmt werden.

Untersuchungsgang: Unter Standardbedingungen (siehe oben) wurden nach i.v. Injektion von 200 μ Ci ^{131}J -Hippuran mit Hilfe der Szintillationskamera über eine Polaroidfilmkamera in rasch aufeinanderfolgenden Sequenzen Szintiphotos der Niere zwischen einer und 30 Minuten p.i. angefertigt. Über ein nachgeschaltetes elektronisches Auswertesystem (siehe oben) wurden von der Gesamtniere die Funktionskurven abgeleitet.

2.2.2.3 Parameter

Folgende Parameter der mit konventioneller Isotopennephrographie oder Gamma-Kamera erhaltenen Zeitaktivitätskurven wurden ausgewertet (18,29, 31,32,41,48):

$t_{\max}$	= Zeit bis zum Erreichen des Kulminationspunktes
$t_{1/2}$	= Zeit bis zum Abfall der Kurve auf 1/2 Amplitudenhöhe ($Y/2$)
t_e	= Zeit bis zum Abfall der Kurve auf Höhe d. Initialanstiegs x
proz. Exkretion nach 10 bzw. 20 min	= Kurvenhöhe 10 bzw. 20 min nach $t_{\max}$ / Höhe d. Kulminationspunktes ($h \cdot 10$ bzw. 20 min/y)
SW	= Sekretionswert: Verhältnis von Kurvenhöhe 2 min nach Beginn d. Anstiegs zu x (S/x)
AQ	= Akkumulationsquotient: Aktivitätsverhältnis 1,5/0,5 min p.i.

(Abb. 1)

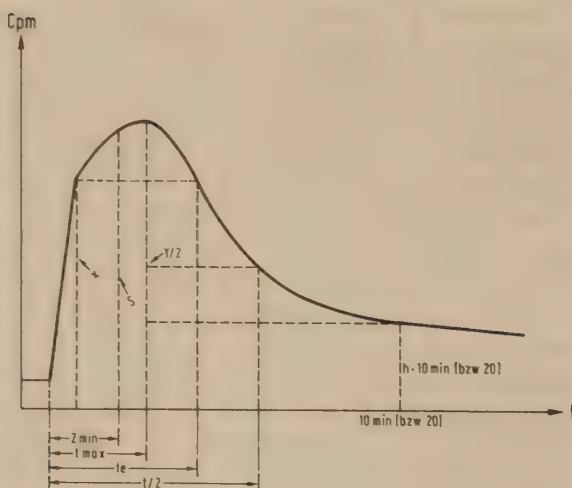


Abb. 1

Abb. 1:
Parameter der Zeitaktivitätskurven:

SW = S/x , proz. Exkretion nach 10 bzw. 20 min = $h \cdot 10$ min (bzw. 20)/y,
AQ = Kurvenhöhe nach 1,5 min / Kurvenhöhe nach 0,5 min (nicht eingezeichnet)

2.2.2.4 Die Isotopen-Clearance

Prinzip: Die Clearance wurde nach der von Oberhausen und Mitarbeitern 1968 entwickelten und von Pixberg und Mitarbeitern 1974 und Rohloff et. al. 1975 gering modifizierten Methode bestimmt (26, 27, 28, 36, 37, 38):

Nach intravenöser Injektion eines nierenpflichtigen Isotops nimmt die Plasmakonzentration dieser Substanz durch renale Elimination und durch Austauschprozesse zwischen einzelnen Kompartimenten ab. Blutproben, die zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Testsubstanz entnommen werden und deren Aktivität in einem Bohrchmeßplatz bestimmt wird, ergeben die sogenannte Plasmaverschwindenkurve. Durch Differentiation der Gesamtkörperzeitaktivitätskurve, die Oberhausen mit einem Ganzkörperzähler bestimmte, wir jedoch mit einer Einzelsonde extern über einem repräsentativen Ort (kontralaterale Schulterregion) gemessen haben, erhält man die sogenannte Verschwinderate aus dem Körper. Daraus läßt sich in Anwendung des allgemeinen Prinzips der Clearance die renale Clearance berechnen:

$$C = \frac{\frac{dm}{dt}}{C_p}$$

- C = Clearance (ml/min);
m = Gesamtkörperaktivität (μ Ci);
t = Zeit
Cp = Aktivitätskonzentration im Plasma
(μ Ci/l)

Die Nierenclearance wird berechnet, indem die Änderung der Körperaktivität (m) in der Zeiteinheit (t), durch die Plasma-Aktivität (Cp) zur Zeit t dividiert wird.

Untersuchungsgang: Unter Standardbedingungen (nach Hydrierung, sitzend, Fensterbreite 320 - 420 KeV) wurden 200 μ Ci 131 J-Hippuran injiziert und die Hippuran-Verschwindekurve über der zur Injektionsstelle kontralateralen Schulter mit einer 2" - Sonde aufgezeichnet. Die Aktivität zweier Blutproben, 15 und 25 min nach Applikation der Testsubstanz, wurde in einem Bohrlochmeßplatz bestimmt und daraus die Clearance berechnet.

Die Untersuchung erfolgte simultan mit einer Radioisotopennephrographie oder als sog. Kamera-Funktionssintigraphie.

(Dyna Camera II, 4096-Kanal-Speicher, digitaler Bandspeicher und Multi-8-Rechner.)

2.3 Stadieneinteilung der 3 untersuchten Krankheitsbilder

Analysiert wurden die Daten bei drei Krankheitsbildern:
Akute Abstoßung, Schockreaktion, chron. Abstoßung

2.3.1 Akute Abstoßung

Die Diagnose akute Transplantatabstoßung wurde aus der Gesamtheit des vorliegenden Materials gestellt, wobei nicht nur die hier näher zu untersuchenden Parameter, sondern auch alle anderen Befunde wie z. B. Szintigraphie, Histologie, Angiographie, Pyelographie, Schwellung des Transplantats, Fieber, Verlauf u. a. berücksichtigt wurden.

Um die Veränderung der Parameter im Verlauf einer akuten Transplantatkrise beurteilen zu können, wurde diese in vier Stadien aufgeteilt und die gesammelten Parameter jeweils einem Stadium zugeordnet:

- I. Ausgangswert = Letzte Untersuchung vor der Transplantatkrise ohne Parameterveränderungen, jedoch höchstens vier Wochen vorher.
- II. Beginn = Erste Veränderung eines der als wichtig eingestuften Parameter ($t_{\max}$, Hippuran-Clearance, Kreatinin i. Serum, Kreatinin-Clearance, Urin-Volumen, RR, Osmolalität des Urins, Na^+ - Ausscheidung im Urin) vor einer gesicherten Abstoßungskrise.
- III. Vollbild = Unabhängig von klinischer Diagnosestellung der Zeitpunkt mit den meisten pathologischen Parametern.
- IV. Remission = Erste Untersuchung nach Therapieeinsatz mit verbesserten, für diesen Patienten evtl. neuen Ausgangswerten, jedoch nicht später als 3 Monate danach.

NB: Es zeigte sich, daß ab und zu die zum Zeitpunkt der Untersuchung gestellte Diagnose nicht bestätigt werden konnte bzw. eine Diagnose nachträglich gestellt werden mußte.

Berücksichtigt wurden Daten nur, wenn im selben Stadium klinische und nuklearmedizinische Werte vorhanden waren. Es wurde darauf geachtet, daß die klinischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen möglichst am selben Tag gemacht wurden, jedenfalls mußte die zeitliche Differenz weniger als 14 Tage betragen.

Pathologische Parameter bei gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen, wie z.B. Abszeß oder Pyelonephritis, wurden nicht einbezogen.

Auch Abstoßungskrisen, die zwischen zwei Untersuchungen fielen, fanden in das Material Aufnahme, wenn in Stadium I und II oder Stadium IV Werte vorhanden waren.

2.3.2 Schockreaktion

Auch hier wurde die Diagnose aus dem gesamten Material gestellt. Folgende Stadieneinteilung erschien sinnvoll:

- | | |
|--------------------------|--|
| I. Vollbild | = Unabhängig von Diagnosestellung der Zeitpunkt mit den meisten pathologischen Parametern. |
| II. Beginnende Besserung | = Erste Veränderung eines der als wichtig eingestuften Parameter ($t_{\max}$, Hippuran-Clearance, Kreatinin-Clearance, Urinvolumen, RR, Osmolalität d. Urins, Na^+ -Ausscheidung im Urin, Kreatinin i. Serum) |
| III. Normalisierung | = Erste Untersuchung nach Therapieeinsatz mit verbesserten, für diesen Patienten evtl. neuen Ausgangswerten, jedoch nicht später als 3 Monate danach. |

N.B.: Bei der Zuordnung der Werte zu den einzelnen Stadien wurde berücksichtigt, daß es auch eine verzögerte Schockreaktion nach einer Latenzzeit von 1 - 2 Tagen gibt, dem sog. Stadium der Schädigung (15, 43), sowie, daß der polyurischen Phase nicht immer eine anurische Phase vorausgehen muß. So gibt es auch primär polyurische bzw. normurische Schockreaktionen (15, 43).

Demgemäß wurde das typische Stadium (I) diagnostiziert, wenn nuklearmedizinisch und klinisch Schäden nachweisbar waren, dagegen die beginnende Besserung (II), wenn nur nuklearmedizinisch oder klinisch Schäden vorhanden waren, in der Annahme, daß das Vollbild (I) durch die Untersuchung nicht erfaßt wurde. Wenn im Vollbild (I) sowohl eine oligo-anurische als auch eine polyurische Phase nachweisbar waren, wurde die polyurische Phase als beginnende Besserung (II) gewertet, wenn nur eine polyurische Phase auftrat, dann wurde ein geringer Schaden (Vollbild, Stadium I) angenommen. Selbstverständlich spielte der Verlauf bei dieser Einteilung eine wichtige Rolle.

Im übrigen gilt das bei der akuten Abstoßung unter NB gesagte.

2.3.3 Chronische Abstoßung

Auch hier wurde wiederum die Diagnose aus dem gesamten Material im Verlauf gestellt.

Der Versuch, in Anlehnung an die Klinik ein Stadium der eingeschränkten Leistung (Kreatinin i. Serum u. Harnvolumen normal, Kreatinin-Clearance und Hippuran-Clearance eingeschränkt) abzugrenzen (43), erwies sich als frustan, da die meisten transplantierten Nieren sowieso eine eingeschränkte Leistung

auf Grund von durchgemachten Schock- oder Abstoßungsreaktionen haben, und außerdem der Grund dieser Einschränkung sich nicht sicher auf eine chronische Abstoßung zurückführen ließ. So kam es zu folgender Stadieneinteilung:

- I. Kompensierte Retention = Konstante mäßige Erhöhung von Kreatinin i. Serum (bis 8 mg/100 ml), evtl. Polyurie (über 2000 ml/24 Std), Kreatinin-Clearance und Hippuran-Clearance deutlich eingeschränkt (bis ca 15 bzw. 50 ml/min).
- II. Dekompensierte Retention = Fortschreitende Erhöhung des Kreatinin im Serum (über 8 mg/100 ml), evtl. Oligo-Anurie (kleiner als 500 ml/24 Std.), Kreatinin-Clearance und Hippuran-Clearance sehr stark eingeschränkt (unter ca 15 bzw 50 ml/min).

N.B.: Im Zweifel, ob es sich um eine kompensierte oder dekompensierte Retention handelt, wurden klinische Parameter bevorzugt. Fälle, bei denen die chronische Abstoßung in eine akute überging, wurden nicht berücksichtigt.

Ferner wurde darauf geachtet, daß mindestens 4 Wochen Abstand zu einer vorausgehenden akuten Abstoßung oder einer Schockreaktion bestand.

Im übrigen gilt das bei der akuten Abstoßung unter NB gesagte.

3. Ergebnisse

3.1 Akute Abstoßung

3.1.1 Übersicht

In unserem Krankengut von 85 Patienten konnten im genannten Untersuchungszeitraum bei 53 Patienten 82 akute Abstoßungsreaktionen in wenigstens einem der oben definierten Stadien erfaßt werden.

32 Patienten (38%) hatten also keine akute Abstoßung oder wurden während einer solchen nicht nuklearmedizinisch untersucht, auf die übrigen 53 (62%) kamen durchschnittlich 1,5 (1 - 4) akute Abstoßungen pro Patient.

Bei insgesamt 104 Untersuchungen, die während gesicherter oder mit der Fragestellung einer akuten Abstoßungsreaktion gemacht wurden, fanden sich folgende Diagnosen, nach Klinik und Nuklearmedizin, sowie nach wirklicher (Tab. 2a) und vermeintlicher (Tab. 2b) Abstoßung aufgeteilt:

Dia- gno- sen (N=82)	akute Abstos- sung		Schock		chron. Abstos- sung		Schock od. Ab- stoßung		Andere Dia- gno- sen		Keine Dia- gno- sen	
	N	K	N	K	N	K	N	K	N	K	N	K
Zahl der Fälle	48	44	4	0	2	3	10	1	1	3	17	31
%	59	54	5	0	2	4	12	1	1	4	21	37

Tab. 2a: Diagnosen bei akuter Abstoßung (79% der Untersuchungen), N = Nuklearmedizin, K = Klinik. (Prozentzahlen wurden jeweils für N und K getrennt berechnet)

Diagnosen (N = 22)	Keine akute Abstoßung		akute Abstoßung		Schock oder Abstoßung		Keine Diagnose	
	N	K	N	K	N	K	N	K
Zahl der Fälle	6	6	8	7	8	1	0	8
%	28	28	36	32	36	4	0	36

Tab. 2b: Diagnosen in Fällen, bei denen keine akute Abstoßung vorlag, aber der Verdacht bestand. (21% der Untersuchungen) N= Nuklearmedizin, K = Klinik
Prozentzahlen wurden jeweils getrennt für N und K berechnet.

Die hohen Zahlen der Rubrik "Keine Diagnose" kommen daher, daß hier alle die Fälle, in denen keine Diagnose in den Krankengeschichten angegeben waren, zusammengefaßt sind, sowie jene, in denen nur in Stadium I od. II bzw. Stadium IV Diagnosen zu finden waren.

Bei den klinischen Diagnosen treten unter dieser Rubrik auch alle Fälle auf, in denen die Patienten mit der Diagnose "Zustand nach Nierentransplantation" in die Nuklearmedizinische Abteilung überwiesen wurden.

Von den 82 akuten Abstoßungen konnten 31 (38%) im Stadium II (Beginn) erfaßt werden, hatten also bereits pathologische Parameter. (siehe Definition des Stadium II). Bei den 20 anderen Krisen (24%), die in dem Zeitraum bis 4 Wochen vor dem Vollbild (Stadium III) untersucht wurden, lagen nur folgende Befunde vor (Tab. 3):

Schon fast Vollbild der Abstoßungskrise	Vorher andere Abstoßungskrise	Normaler Befund
(N=20) 7	7	6
7 35	35	30

Tab. 3: Siehe Text.

Die übrigen 31 Abstoßungskrisen wurden in diesem Zeitraum nicht untersucht (38%).

38 Abstoßungen konnten im Stadium IV (Remission) erfaßt werden (46%), gingen also binnen 3 Monaten in einen relativen Normalbefund über. Bei den 23 anderen Krisen (28%), die in diesem Zeitraum untersucht wurden, lagen nur folgende Befunde vor (Tab.4):

Noch deutliche Zeichen der Krise		Neue Abstoßungskrise	Chron. Abstoßung	Abszeß
(N= 23)	12	8	2	1
%	52	35	9	4

Tab. 4: Siehe Text

In den übrigen 21 Fällen liegen für diesen Zeitraum keine Untersuchungen vor (26%).

Die folgende Übersicht zeigt den Endverlauf aller Abstoßungskrisen, die nicht in Stadium IV (Remission) erfaßt wurden (54%). (Tab. 5)

Neue Abstoßung		Transplant-ektomie	Tod	Chron. Abstoßung	Normalisierung	Unbekannt
(N = 44)	9	9	6	3	1	16
%	20	20	14	8	2	36

Tab. 5: Hier wurden auch die Fälle einbezogen, die nicht mehr untersucht wurden. Siehe Text.

Die durchschnittliche Überlebenszeit von transplantierten Nieren mit akuten Abstoßungskrisen, deren Lebens- und Funktionsdauer den Untersuchungszeitraum nicht überschreitet, läßt sich aus Tab. 6 entnehmen, nach Leichen- und Verwandten- (Lebendspender-)Nieren aufgeteilt:

(N = 32)	Leichen- nieren	Verwandten- nieren	Unbekannt
ÜZ in Monaten	13,7 (0,3 - 68,5)	12,8 (1 - 23,5)	10
Zahl	25	6	1

Tab. 6: Durchschnittliche Überlebenszeit (ÜZ) von Leichen- und Lebendspender-nieren mit akuten Abstoßungskrisen, die im Untersuchungszeitraum funktionslos wurden (60%).

In 21 Fällen (40%) funktionierten die Transplantate noch, als die Untersuchung abgebrochen wurde (Tab.7):

(N = 21)	Leichennieren	Lebendspender- nieren	Unbekannt
ÜZ in Monaten	10,3 (0,3 - 26)	31,9 (8,5 - 50)	4,6 (0,3 - 11)
Zahl	11	6	4

Tab. 7: Durchschnittliche Überlebenszeit (ÜZ) v. Leichen u. verwandtennieren bei Transplantaten, die über d. Untersuchungszeitraum hinaus funktionierten. (ebenfalls Nieren, die mind. 1 Abstoßungskrise hatten)

3.1.2 Klinische Parameter

3.1.2.1 RR

Für den systolischen Blutdruck fand sich im Stadium I (Ausgangswert, $N = 10$) ein Mittelwert von 163 ± 22 mm Hg. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Im Stadium II (Beginn, $N = 18$) stieg er gering auf 167 ± 36 mm Hg, um dann im Stadium III (Vollbild, $N = 48$) den höchsten Wert von 173 ± 29 mm Hg. zu erreichen.

Im Stadium IV (Remission, $N = 31$) fiel er auf 156 ± 27 mm Hg., den niedrigsten Wert. (Tab. 8)

RR syst.	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	10	18	48	31
$\bar{x}$	163	167	173	156
$s_{\bar{x}}$	22	36	29	27

Tab. 8: RR syst. bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.
N = Fallzahl, $\bar{x}$ = Mittelwert, $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung.

Eine Aufgliederung der Werte in solche über 180 mm Hg und unter oder gleich 180 mm Hg brachte folgendes Ergebnis (Tab. 9):

RR syst.	I		II		III		IV	
	>180	≤180	>180	≤180	>180	≤180	>180	≤180
N	2	8	4	14	16	32	6	25
$\bar{x}$	195	155	215	153	204	157	196	146
$s_{\bar{x}}$	7	15	24	25	13	21	9	20
%	20	80	22	78	33	67	19	81

Tab. 9: RR syst., bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV, gegliedert in Fälle über 180 und unter oder gleich 180 mm Hg.

Der relativ hohe Blutdruck in Stadium I kommt von zwei Fällen, die bereits vor der akuten Abstoßung eine Hypertonie hatten.

In Stadium II reagierten zwar nur 4 Fälle (22%) mit deutlicher Blutdruckerhöhung, während die anderen 14 (78%) sich nicht veränderten. (20% hatten auch schon in Stadium I eine Hypertonie). In Stadium III steigt der Anteil mit erhöhtem Wert auf 16 (33%), 32 (67%) veränderten sich jedoch nur gering, während in Stadium IV wieder 19 % (6 Fälle) eine persistierende Hypertonie zeigten. Die anderen 25 (81 %) sanken sogar unter den Ausgangswert ab.

Für den diastolischen Blutdruck fand sich in Stadium I (Ausgangswert, N = 10) ein mittlerer Wert von 94 ± 12 mm Hg. In Stadium II (Beginn, N = 18) stieg er deutlich auf 103 ± 17 mm Hg, und erreichte im Stadium III (Vollbild, N = 48) mit 104 ± 18 mm Hg den höchsten Wert.

In Stadium IV (Remission, N = 31) fiel er auf 97 ± 15 mm Hg. (Tab. 10)

RR diast.	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	10	18	48	31
$\bar{x}$	94	103	104	97
$s_{\bar{x}}$	12	17	18	15

Tab. 10: RR diastolisch in mm Hg bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

Wiederum erfolgte eine Aufgliederung, hier in Werte über 100 bzw. unter oder gleich 100 mm Hg (Tab. 11):

RR diast.	I		II		III		IV	
	> 100	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100	≤ 100
N	2	8	7	11	23	25	9	22
$\bar{x}$	110	90	119	93	119	90	114	90
$s_{\bar{x}}$	0	9	16	6	11	11	8	11
%	20	80	39	61	48	52	29	71

Tab. 11: RR diastolisch, aufgegliedert in Fälle > 100 bzw. ≤ 100 mm Hg, bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

In Stadium I lagen also wieder 2 Fälle mit vorbestehender Hypertonie vor. In Stadium II reagierten bereits 7 Patienten (39%) mit starker Erhöhung des diastolischen Drucks, auch in den übrigen Fällen stieg er etwas an. In Stadium III erfolgte kaum mehr eine weitere Erhöhung, aber hier sind 23 Patienten (48%) von einem deutlichen Anstieg betroffen, während die übrigen 25 (52%) sich nicht wesentlich veränderten. Stadium IV zeigt, daß 9 (29%) eine persistierende diastolische Hypertonie entwickelten, während 22 (71%) zum Ausgangswert zurückgingen.

3.1.2.2 Kreatinin im Serum

Das Kreatinin im Serum betrug in Stadium I (Ausgangswert, N = 15) im Mittel $1,4 \pm 0,4$ mg %, stieg in Stadium II (Beginn, N = 29) auf $3,4 \pm 9,4$ mg %, erreichte in Stadium III (Vollbild N = 59) $5,7 \pm 3,1$ mg % und fiel in Stadium IV (Remission, N = 38) auf $2,5 \pm 1,7$ mg %, war also noch deutlich höher als der Ausgangswert. (Tab. 12):

Kreatinin im Serum	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	15	29	59	38
$\bar{x}$	1,4	3,4	5,7	2,5
$s_{\bar{x}}$	0,4	9,4	3,1	1,7

Tab. 12: Kreatinin im Serum in mg % bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

3.1.2.3 Hämoglobin

Das Hämoglobin war in Stadium I (Ausgangswert, N = 12) $9,1 \pm 2,9$ mg %, stieg in Stadium II (Beginn, N = 21) leicht auf $10,3 \pm 11,1$ mg %, und fiel dann in Stadium III (Vollbild, N = 54) auf $9,2 \pm 3,0$ mg % ab. In Stadium IV (Remission, N = 34) stieg es wieder auf $9,7 \pm 3,0$ mg % (Tab. 13).

Hb	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	12	21	54	34
$\bar{x}$	9,1	10,3	9,2	9,7
$s_{\bar{x}}$	2,9	11,1	3,0	3,0

Tab. 13: Hämoglobin in mg % bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

Werte mit gesicherter Bluttransfusion wurden nicht berücksichtigt, und um den Einfluß eines postoperativ niedrigen Hbs zu beurteilen, wurde in Stadium III (hier erfolgte der Hb-Abfall) aufgliedert in eine Gruppe. "bis eine Woche post OP" und eine Gruppe "später als eine Woche post OP" (Tab. 14):

Hb	Stadium III	
	post OP	später als eine Woche post OP
N	8	46
$\bar{x}$	6,2	9,7
$s_{\bar{x}}$	1,7	2,9

Tab. 14: Hb in mg % in Stadium III, (Vollbild) der akuten Abstoßung, gegliedert in "post OP" (bis 1 Woche) und "später als 1 Woche p. OP".

Die 8 postoperativen Abstoßungen machen einen guten Teil des Hb-Abfalls in Stadium III aus, dennoch bleibt auch ohne sie ein niedrigerer Wert als in Stadium II.

3.1.2.4 Hämatokrit

Der Hämatokrit hatte den Ausgangswert (Stadium I, N = 5) von $31,6 \pm 12,2 \%$, fiel zu Beginn der Abstoßungskrisen (Stadium II, N = 11) auf $23,3 \pm 7 \%$, blieb im Vollbild (Stadium III, N = 15) bei $25,7 \pm 12,3 \%$ und stieg in der Remission (Stadium IV, N = 8) wieder an auf $31,2 \pm 14,6 \%$ (Tab. 15) an.

Hk	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	5	11	15	8
$\bar{x}$	31,6	23,3	25,7	31,2
$s_{\bar{x}}$	12,2	7	12,3	14,6

Tab. 15: Hk in % bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

Auch hier wurde in Stadium III aufgegliedert in die Gruppe "bis eine Woche post OP" und die Gruppe "später als eine Woche p.OP" (Tab. 16):

Hk	Stadium III	
	post OP	später als eine Woche post OP
N	6	9
$\bar{x}$	19,3	29,9
$s_{\bar{x}}$	5,5	8,7

Tab. 16: Hk in % bei akuter Abstoßung in Stadium III (Vollbild), gegliedert in "post OP" (bis eine Woche) und "später als eine Woche p. OP".

Der Hk-Abfall in Stadium III ist also auf die postoperativen Abstoßungen zurückzuführen.

3.1.2.5 Osmolalität

Für die Osmolalität des Urins fand sich der Ausgangswert (Stadium I, N = 14) von $466,9 \pm 135,0$ mosm/l; zu Beginn (Stadium II, N = 25) kam es mit $466,0 \pm 128,0$ mosm/l zu keiner Veränderung, während es im Vollbild (Stadium III, N = 51) zu einem Abfall auf $405,0 \pm 146,0$ mosm/l kam.

In der Remission (Stadium IV, N = 33) stieg die Osmolalität des Urins über den Ausgangswert auf $494,2 \pm 128,4$ mosm/l (Tab. 17).

Osmol. d. Urins	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	14	25	51	33
$\bar{x}$	466,9	466,0	405,0	494,2
$s_{\bar{x}}$	135,0	128,0	146,0	128,4

Tab. 17: Osmolalität des Urins in mosm/l bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

3.1.2.6 Na^+ - Ausscheidung

Die Natrium-Ausscheidung im Urin hatte den Ausgangsmittelwert (Stadium I, $N = 15$) von $95,9 \pm 36,7$ mval/l, fiel im Beginn (Stadium II, $N = 28$) leicht auf $85,4 \pm 42,6$ mval/l, fiel dann stärker ab im Vollbild (Stadium III, $N = 62$) auf $62,4 \pm 31,5$ mval/l, um in der Remission (Stadium IV, $N = 35$) den Ausgangswert nicht mehr ganz zu erreichen mit $82,2 \pm 40,6$ mval/l (Tab. 18):

Na^+ im Urin	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	15	28	62	35
$\bar{x}$	95,9	85,4	62,4	82,2
$s_{\bar{x}}$	36,7	42,6	31,5	40,6

Tab. 18: Natriumausscheidung im Urin bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV (mval/l).

3.1.2.7 Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance war in Stadium I (Ausgangswert, $N = 5$) $76,3 \pm 30,5$ ml/min $\times 173 \text{ m}^2$, sank leicht ab in Stadium II (Beginn, $N = 5$) auf $69,4 \pm 23,0$ ml/min $\times 173 \text{ m}^2$, war in Stadium III (Vollbild, $N = 20$) mit $24,1 \pm 18,6$ ml/min $\times 173 \text{ m}^2$ stark erniedrigt und erholte sich nicht mehr vollständig in Stadium IV (Remission, $N = 14$) mit dem Mittelwert $57,2 \pm 29,7$ ml/min $\times 173 \text{ m}^2$. (Tab. 19):

Kreatinin-Clearance	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	5	5	20	14
$\bar{x}$	76,3	69,4	24,1	57,2
$s_{\bar{x}}$	30,5	23,0	18,6	29,7

Tab. 19: Kreatinin-Clearance in ml/min x 173 m²
bei akuter Abstoßung in Stadium I-IV.

3.1.2.8 Urin-Volumen

Das Urin-Volumen (24-Stunden-Urin) betrug im Stadium I (Ausgangswert, N = 13) 2630 $\pm$ 3275 ml, sank ab in Stadium II (Beginn, N = 21) auf 1544 $\pm$ 950 ml, hatte in Stadium III (Vollbild, N = 44) den Mittelwert 1572 $\pm$ 1621 ml, stieg in Stadium IV (Remission, N = 19) auf 2335 $\pm$ 813 ml. (Tab. 20)

Urin-volumen	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
N	13	21	44	19
$\bar{x}$	2630	1544	1572	2335
$s_{\bar{x}}$	3275	950	1621	813

Tab. 20: Urin-Vol./24 Std. bei akut. Abstoßg., Stad. I-IV.
(ml)

Die große Standardabweichung in Stadium III machte eine Aufgliederung in 3 Gruppen nötig:
Anurie (bis 500 ml), Polyurie (über 2200 ml) und Normurie (Tab. 21):

Urin- Volumen	Stadium III		
	Anurie	Polyurie	Normurie
N	13	13	18
$\bar{x}$	228	3348	1259
$s_{\bar{x}}$	210	1848	557
%	30	30	40

Tab. 21: Urin-Volumen/24 Stunden in ml, aufgeteilt in Anurie, Polyurie, Normurie (im Vollbild der akuten Abstoßung, Stadium III).

Im Vollbild der akuten Abstoßung fanden sich also in je 30% Anurie bzw. Polyurie, in 40% Normurie.

3.1.3 Nuklearmedizinische Parameter

3.1.3.1 $t_{\max}$

Für $t_{\max}$ wurde in Stadium I (Ausgangswert, N = 10) ein Mittelwert von $3,9 \pm 1,4$ min gefunden. In Stadium II (Beginn, N = 25) war bereits 6mal ein Akkumulationstyp ($t_{\max} > 15$ min) zu sehen, die übrigen 10 Werte betrugen im Mittel $4,7 \pm 1,9$ min. Die Verlängerung dieser 10 Werte gegenüber dem Ausgangswert war nicht signifikant. In Stadium III (Vollbild, N = 59) zeigte sich 45 mal ein Akkumulationstyp, 2 mal ein partieller Akkumulationstyp und 2 mal ein Horizontalstyp im Isotopennephrogramm.

Die restlichen 10 Werte betrugen im Mittel $8,2 \pm 2,0$ min. Diese Verlängerung war deutlich signifikant ($P < 0,001$) gegenüber Stadium I. Im Stadium IV (Remission, $N = 31$) sank der Mittelwert wieder ab auf $5,4 \pm 3,0$ min, höher als der Ausgangswert, jedoch nicht signifikant. (Abb. 2)

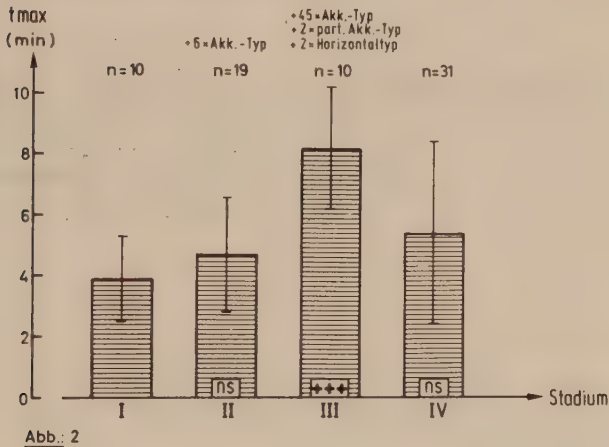


Abb. 2: $t_{\max}$ bei akuter Abstoßung, Stadium I-IV.

ns= nicht signifikant, +++ = $p < 0,001$

gegenüber Stadium I verlängert.

In Stadium III wurden 3 Werte nicht berücksichtigt:

R. H. am 25.1.69: $t_{\max} = 4,6$ min (vorher 3,6 min); die Histologie zeigte, daß es sich um eine leichte Form von Abstoßung ohne vaskuläre Beteiligung handelte. Obwohl sich auch alle anderen Parameter verschlechterten, wurde diese Abstoßung wahrscheinlich nicht im Stadium des Vollbildes erfaßt.

P.G. am 14.10.71: $t_{\max}$ 3,8 min (vorher 2,9 min);
obwohl sich auch hier alle anderen Werte verschlechterten,
wurde auch diese histologisch gesicherte Abstoßungskrise erst
im Spätstadium nach Therapie-
einsatz erfaßt, da die Diagnose
schon 4 Wochen vorher gestellt
wurde.

K.K. am 11.4.69: $t_{\max}$ 4,8 min (vorher 3,2 min);
auch hier verschlechterten sich
alle Parameter, es handelte sich
aber um eine chronische Abstoßung
mit akutem Schub.

Um die Veränderungen in den Stadien II, III und IV genauer zu untersuchen, wurden jeweils zwei Gruppen gebildet:

Gruppe 1: $t_{\max}$ im Ausgangsbereich
($\bar{x} \pm 2 S$ von Stadium I) und

Gruppe 2: $t_{\max}$ außerhalb des Ausgangsbereiches
(Tab. 22):

$t_{\max}$	Stadium II (N = 25)		Stadium III (N = 59)		Stadium IV (N = 31)	
	inner- halb $\bar{x} \pm 2S$	außer- halb $\bar{x} \pm 2S$	inner- halb $\bar{x} \pm 2S$	außer- halb $\bar{x} \pm 2S$	inner- halb $\bar{x} \pm 2S$	außer- halb $\bar{x} \pm 2S$
N	16	3 + 6 x Akk.- Typ	4	6 + 49 x Akk.- Typ*	22	9
$\bar{x}$	4,0	8,0	6,4	9,3	3,8	9,3
$s_{\bar{x}}$	1,2	0,8	0,3	1,7	2,0	2,6
%	64	36	7	93	71	29

Tab. 22: Aufgliederung von $t_{\max}$ in Stadium II, III und IV in Fälle in- und außerhalb des Ausgangsbereiches $\bar{x} \pm 2S$ von Stadium I bei akuter Abstoßung. (min.)

* Hier wurden 2 mal part. Akk.-Typ und 2 mal Horizontaltyp nicht extra bezeichnet.

Bei den Prozent-Angaben wurden auch die Akk.-Typen berücksichtigt.

In Stadium II ist die Verlängerung von $t_{\max}$ also auf die 9 Fälle (36 %) zurückzuführen, die hier die Abstoßung bereits durch Verlassen des Ausgangsbereiches anzeigen.

In Stadium III sind nicht nur 55 Fälle (93 %) außerhalb des Ausgangsbereiches, auch die übrigen 4 Fälle (7%) zeigen eine deutliche Verlängerung von $t_{\max}$. (Daher $P < 0,001$).

In Stadium IV war bei 22 Patienten (71 %) $t_{\max}$ wieder im Ausgangsbereich, 9 Patienten (29%) erreichten ihn jedoch nicht mehr und täuschen dadurch eine bleibende Verlängerung von $t_{\max}$ vor, die nicht signifikant war.

3.1.3.2 $t/2$ und t_e

Weil für $t/2$ und t_e in Stadium I nicht genug Werte vorhanden waren, werden im folgenden die von uns gefundenen Normalwerte angegeben:

$t/2 = 10,7 \pm 4,9$ min, $t_e = 12,9 \pm 7,8$ min.

Es handelt sich um durchschnittliche Normalwerte bei Nierentransplantierten, die gegenüber gesunden Patienten etwas verlängert sind und eine größere Schwankungsbreite aufweisen.

In Stadium II wurde für $t/2$ ($N = 7$) ein Mittelwert von $17,6 \pm 7,7$ min gefunden, und für t_e ($N = 11$) von $16,3 \pm 8,4$ min, beide also verlängert.

Die Verlängerung $t/2$ gegenüber den Normalwerten war signifikant ($P < 0,005$), die von t_e war nicht signifikant.

In Stadium III waren für $t/2$ nicht genug Werte da, (meist Akk.-Typ), für t_e ($N = 6$) fanden wir $35,8 \pm 31,4$ min. Diese Verlängerung war signifikant ($P < 0,001$) gegenüber dem Normalwert.

In Stadium IV betrug $t/2$ ($N = 16$) $16,6 \pm 13,4$ min, t_e ($N = 19$) $20,7 \pm 16,3$ min. Sowohl $t/2$ als auch t_e waren signifikant verlängert ($P < 0,05$) gegenüber dem Normalwert (Abb. 3)

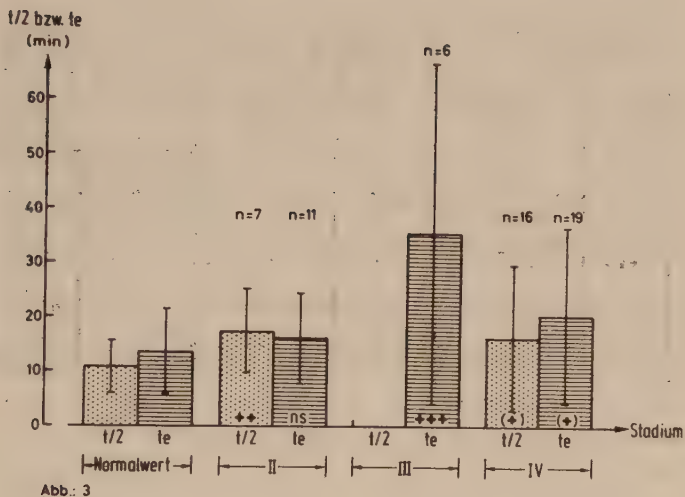


Abb. 3: Akute Abstoßung, Stadium II-IV. Verlängerung von t/2 u. te in min; ns = nicht-signifikant, (+) = $P < 0,05$ ++ = $P < 0,005$, +++ = $P < 0,001$. (hier gegen Normalwert)
Bereits signifikante Verlängerung von t/2 zu Beginn (Stadium II).

Eine Gruppenaufteilung in Fälle innerhalb des Normbereiches (weil keine Ausgangswerte vorhanden) und außerhalb ergab folgendes: (Tab 23):

a)

$t/2$	Stadium II (N = 7)		Stadium III (N = 0)		Stadium IV (N = 16)	
	in	außer	in	außer	in	außer
$\bar{x} \pm 2S$						
N	5	2	-	-	13	3
$\bar{x}$	14,5	25,3	-	-	11,9	37,3
$s_{\bar{x}}$	6,0	6,7	-	-	4,9	20,3
%	71	29	-	-	81	19

b)

te	Stadium II (N = 11)		Stadium III (N = 6)		Stadium IV (N = 19)	
	in	außer	in	außer	in	außer
$\bar{x} \pm 2S$						
N	9	2	1	5	13	6
$\bar{x}$	13,2	30	21	38,8	12,0	39,5
$s_{\bar{x}}$	5,6	0	0	12,6	6,1	15,5
%	82	18	17	83	68	32

Tab. 23: a) $t/2$, b) te in min; aufgegliedert in Fälle innerhalb und außerhalb des Normbereichs (bei akuter Abstoßung, Stadium II-IV).

In Stadium II ist die signifikante Verlängerung von $t/2$ nicht nur auf die 2 Werte (29 %), die den Normbereich übersteigen, zurückzuführen, sondern auch die übrigen 5 Werte (71 %) sind deutlich verlängert. Bei te sind nur 2 Werte (18 %) verlängert, die restlichen 9 (82 %) bleiben kaum verändert. (daher nicht signifikant.)

In Stadium III sind bei te 5 Werte (83 %) stark über die Norm verlängert, nur 1 Wert (17 %) nicht. Aber auch dieser ist deutlich höher, was die Signifikanz von $P < 0,001$ erklärt.

In Stadium IV bilden sich bei $t/2$ 81 % (13 Fälle) wieder weitgehend zurück, während 19 % (3 Fälle) nicht mehr den Normbereich erreichen. Ebenso bei te, hier sind es 68 % (13 Werte) die sich zurückbilden, während 32 % (6 Werte) verlängert bleiben. Die schwache Signifikanz von jeweils $P < 0,05$ ist auf diese sich nicht mehr normalisierenden Werte zurückzuführen.

In Stadium III wurde bei te ein Wert nicht berücksichtigt:

B.G. am 7.10.68: te = 8,0 min (vorher 6,4 min) klinisch handelte es sich um einen akuten Schub bei chronischer Abstoßung. Die nuklearmedizinischen Parameter verschlechterten sich leicht, die klinischen blieben etwa gleich. 7 Tage später waren alle Parameter bereits erheblich gebessert.

3.1.3.3 Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min.

Der Wert für die Prozentuale Exkretion nach 10 min war in Stadium I ($N = 8$) $0,70 \pm 0,15$, für die proz. Exkretion nach 20 min mußte der Normalwert $0,40 \pm 0,23$ benutzt werden, weil sonst keine Werte zur Verfügung standen. In Stadium II fanden wir nach 10 min ($N = 13$) den Wert $0,69 \pm 0,25$, nach 20 min den Wert $0,62 \pm 0,08$; der Wert für die prozentuale Exkretion blieb also nach 10 min gleich

(nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert) und der Wert nach 20 min war signifikant höher ($P < 0,001$) als der Normalwert. (Der Wert steigt, wenn sich die proz. Exkretion verschlechtert, vgl. Abb. 1) In Stadium III war der Wert nach 10 min ($N = 9$) mit $0,83 \pm 0,12$ nicht signifikant höher als der Ausgangswert, der Wert nach 20 min ($N = 5$) mit $0,73 \pm 0,12$ signifikant höher ($P < 0,001$) als der Normalwert.

In Stadium IV war der Wert nach 10 min ($N = 24$) mit $0,67 \pm 0,17$ ebenfalls nicht signifikant verändert gegenüber dem Ausgangswert, der Wert nach 20 min ($N = 14$) mit $0,60 \pm 0,17$ noch signifikant höher als der Normalwert ($P < 0,001$). (Abb. 4)

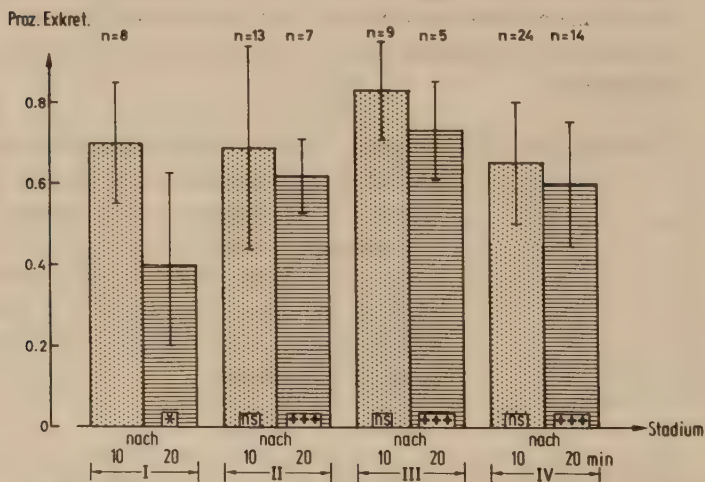


Abb. 4

Abb. 4: Akute Abstoßung, Stadium I-IV, Veränderung der Werte für die prozentuale Exkretion nach 10 und nach 20 min, * = Normalwert, ns = nicht signifikant, +++ = $P < 0,001$ (für die Werte nach 10 min gegenüber Ausgangswert, für die Werte nach 20 min gegenüber Normalwert.) Bereits signifikante Änderung der proz. Exkretion nach 20 min in Stadium II (Beginn).

Die Aufschlüsselung in die Gruppen "im Ausgangsbereich bzw. Normbereich" oder "außerhalb des Ausgangsbereichs bzw. Normbereichs" ergab bei dem Wert für die prozentuale Exkretion nach 10 min in Stadium II 12 Fälle (92 %) im Ausgangsbereich mit dem Mittelwert $0,72 \pm 0,1$ und einen Fall (8 %) außerhalb mit $0,37 \pm 0$. In Stadium III und IV waren alle Werte im Ausgangsbereich. Daher auch in allen 3 Stadien keine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangsbereich. Bei der prozentualen Exkretion nach 20 min ergab sich durch dieselbe Aufschlüsselung folgendes Ergebnis, allerdings gegen den Normalwert (Tab. 24):

proz. Ex- kretion nach 20 min	Stadium II (N = 7)		Stadium III (N = 5)		Stadium IV (N = 14)	
	in	außer	in	außer	in	außer
$\bar{x} \pm 2S$						
N	1	6	1	4	6	8
$\bar{x}$	0,48	0,64	0,53	0,78	0,46	0,72
$s_{\bar{x}}$	0	0,06	0	0,03	0,05	0,15
%	14	86	20	80	42	58

Tab. 24: Werte für die prozentuale Exkretion nach 20 min, aufgeschlüsselt in die Gruppen "im Normbereich" und "außerhalb des Normbereiches" (bei akuter Abstoßung, Stadium II-IV.)

In Stadium II sind bereits 6 Werte (86 %) erhöht, der restliche eine Wert (14 %) verläßt den Normbereich zwar nicht, ist aber dennoch erhöht. In Stadium III ist im Normbereich nur noch ein Wert (20 %), der aber auch erhöht ist, und die übrigen 4 Werte (80 %) außerhalb. In Stadium IV kehren nur 6 Werte (42 %) in den Normbereich zurück, bleiben aber erhöht, während 8 Werte (58 %) außerhalb bleiben. Das erklärt die signifikante Veränderung in allen 3 Stadien gegenüber dem Normalwert.

3.1.3.4 Sekretionswert

Für den Sekretionswert fanden wir im Stadium I ($N = 10$) einen Mittelwert von $1,86 \pm 0,29$. In Stadium II ($N = 22$) ging er zurück auf $1,75 \pm 0,41$, jedoch nicht signifikant gegenüber Stadium I. Noch weiter zurück ging er in Stadium III ($N = 37$) auf $1,70 \pm 0,39$, ebenfalls jedoch nicht signifikant verändert gegenüber Stadium I. In Stadium IV ($N = 30$) stieg er wieder auf $1,80 \pm 0,41$ und war auch hier nicht signifikant vom Ausgangswert unterschieden. (Tab. 25)

SW	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
N	10	22	37	30
$\bar{x}$	1,86	1,75	1,70	1,80
$s_{\bar{x}}$	0,29	0,41	0,39	0,41
P	-	ns	ns	ns

Tab. 25: Sekretionswert, ns = nicht signifikant gegenüber Stadium I (bei akuter Abstoßung, Stadium I-IV) verändert.

3.1.3.5 Akkumulationsquotient

Der Akkumulationsquotient hatte im Stadium I (N = 9) den Mittelwert $1,58 \pm 0,29$, blieb in Stadium II (N = 17) etwa gleich mit $1,57 \pm 0,51$ (nicht signifikant gegenüber Stadium I), fiel in Stadium III (N = 32) auf $1,45 \pm 0,38$, gegenüber Stadium I ebenfalls nicht signifikant, und stieg in Stadium IV (N = 27) auf $1,69 \pm 0,43$, auch nicht signifikant verändert gegenüber Stadium I (Tab. 26):

AQ	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
N	9	17	32	27
$\bar{x}$	1,58	1,57	1,45	1,69
$s_{\bar{x}}$	0,29	0,51	0,38	0,43
P	-	ns	ns	ns

Tab. 26: Akkumulationsquotient, ns = nicht signifikant gegenüber Stadium I verändert (bei akuter Abstoßung, Stadium I-IV.)

3.1.3.6 Hippuran-Clearance

Bei der ^{131}J -Hippuran-Clearance waren wieder keine Werte im Ausgangsstadium vorhanden. Der Normalwert bei Nierentransplantation betrug $308,9 \pm 76,3 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$. In Stadium II ($N = 11$) sank die Hippuran-Clearance auf $260,0 \pm 106,8 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$ ab, jedoch nicht signifikant gegenüber dem Normalwert. In Stadium III ($N = 23$) fiel sie weiter ab auf $137,6 \pm 57,7 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$, diesmal signifikant gegenüber dem Normalwert verändert ($P < 0,001$).

In Stadium IV (N = 14) stieg sie wieder an auf $210,4 \pm 68,6 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$, blieb jedoch signifikant niedriger als der Normalwert ($P < 0,001$). (Abb. 5)

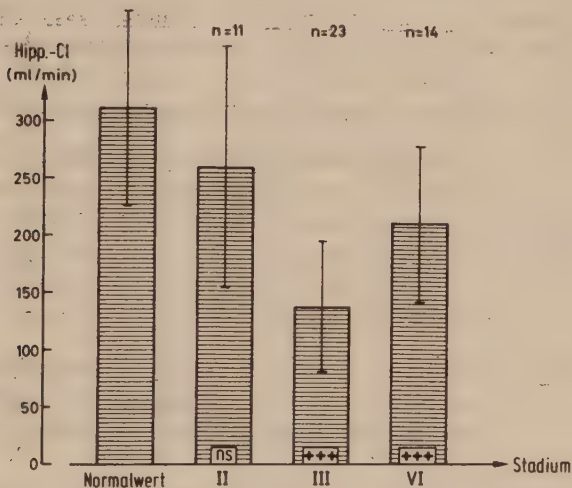


Abb. 5

Abb. 5: Hippuran-Clearance in $\text{ml/min} \times 173 \text{ m}^2$;
 ns = nicht signifikant, +++ = $P < 0,001$
 gegenüber dem Normalwert verringert (bei
 akuter Abstoßung, Stadium II-IV.)
 Zum Teil schon Einschränkung der Clearance
 zu Beginn (Stad. II), starke Verminderung im
 Vollbild (Stad. III) und bleibender Schaden
 bei einem Teil nach der Abstoßungskrise. (Stad. IV)

Eine Aufgliederung in die 2 Gruppen:
Im Normbereich, außerhalb des Normbereiches,
zeigte folgendes (Tab. 27):

Hipp.Cl.	Stadium II (N = 11)		Stadium III (N = 23)		Stadium IV (N = 14)	
$\bar{x} \pm 2s$	im	außer	im	außer	im	außer
N	9	2	9	14	11	3
$\bar{x}$	289,3	128,0	196,8	99,4	232,0	131,3
$s_{\bar{x}}$	94,2	22,6	29,7	33,0	59,8	27,2
%	82	18	39	61	79	21

Tab. 27: Hipp.Cl. in ml/min x 173 m², aufgegliedert
in die Gruppen: Im Normbereich, außerhalb
des Normbereichs. (bei akut. Abstoßg., Stad. II-IV).

Zu Stadium II ist die Erniedrigung nicht signifikant, weil 82 % (9 Werte) sich nur leicht erniedrigen, obwohl 18 % (2 Werte) sehr viel deutlicher absinken und die beginnende Abstoßung anzeigen. In Stadium III sind 39 % (9 Werte) zwar noch im Normbereich, aber deutlich erniedrigt, während 61 % (14 Werte) diesen weit unterschreiten.

Daher $P < 0,001$.

In Stadium IV sind zwar 79 % (11 Werte) wieder in den Normbereich angestiegen, aber noch deutlich niedriger als der Normalwert, während 21 % (3 Fälle) den Normalbereich nicht mehr erreichen.

In Stadium IV ($N = 14$) stieg sie wieder an auf $210,4 \pm 68,6 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$, blieb jedoch signifikant niedriger als der Normalwert ($P < 0,001$). (Abb. 5)

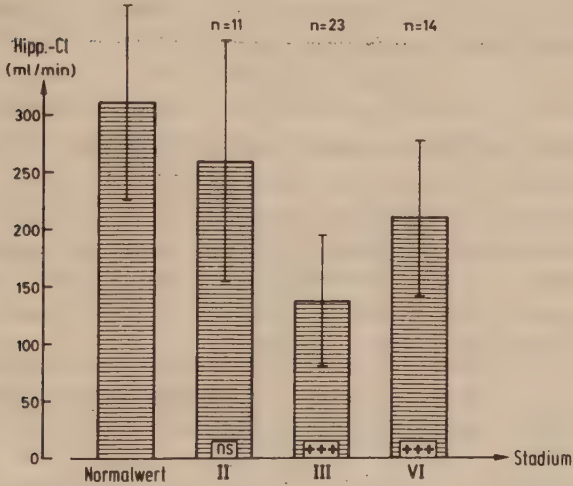


Abb.: 5

Abb. 5: Hippuran-Clearance in $\text{ml/min} \times 173 \text{ m}^2$; ns = nicht signifikant, +++ = $P < 0,001$ gegenüber dem Normalwert verringert (bei akuter Abstoßung, Stadium II-IV.)

Zum Teil schon Einschränkung der Clearance zu Beginn (Stad. II), starke Verminderung im Vollbild (Stad. III) und bleibender Schaden bei einem Teil nach der Abstoßungskrise. (Stad. IV)

Eine Aufgliederung in die 2 Gruppen:
Im Normbereich, außerhalb des Normbereiches,
zeigte folgendes (Tab. 27):

Hipp.Cl.	Stadium II (N = 11)		Stadium III (N = 23)		Stadium IV (N = 14)	
$\bar{x} \pm 2s$	im	außer	im	außer	im	außer
N	9	2	9	14	11	3
$\bar{x}$	289,3	128,0	196,8	99,4	232,0	131,3
$s_{\bar{x}}$	94,2	22,6	29,7	33,0	59,8	27,2
%	82	18	39	61	79	21

Tab. 27: Hipp.Cl. in ml/min x 173 m², aufgegliedert
in die Gruppen: Im Normbereich, außerhalb
des Normbereiches. (bei akut. Abstoßg., Stad. II-IV).

Zu Stadium II ist die Erniedrigung nicht signifi-
kant, weil 82 % (9 Werte) sich nur leicht erniedri-
gen, obwohl 18 % (2 Werte) sehr viel deutlicher ab-
sinken und die beginnende Abstoßung anzeigen. In
Stadium III sind 39 % (9 Werte) zwar noch im Norm-
bereich, aber deutlich erniedrigt, während 61 %
(14 Werte) diesen weit unterschreiten.

Daher $P < 0,001$.

In Stadium IV sind zwar 79 % (11 Werte) wieder in
den Normbereich angestiegen, aber noch deutlich
niedriger als der Normalwert, während 21 %
(3 Fälle) den Normalbereich nicht mehr erreichen.

Hier wird die signifikante Veränderung durch letztere bewirkt.

In Stadium III wurde ein Wert nicht berücksichtigt:

R.A. am 23.4.74: Hipp.Clearance = $270 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$;
hier waren zwar noch alle Werte pathologisch, doch wurde die postakute Phase diagnostiziert; 10 Tage danach waren alle Werte wieder normal.

In Stadium IV wurden 2 Werte nicht berücksichtigt:

B.G. am 7.5.73: Hipp.Clearance = $20 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$;
hier war vorher und nachher eine schwere chronische Abstoßung diagnostiziert worden, die 3 Monate später wieder zur Hämodialyse führte.

P.G. am 4.4.74: Hipp.Clearance = $90 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$;
hier war ebenfalls vorher und nachher eine schwere chronische Abstoßung diagnostiziert worden; zwar verbesserten sich zunächst alle anderen Parameter, dann kam es jedoch zu weiterer Progredienz.

In Stadium III wurde noch eine weitere Aufgliederung, nach Schweregrad der Abstoßungskrise, vorgenommen (Tab. 28):

Einschränkung	hochgradig	mittelgradig	geringgradig	normal
N	1	7	6	9
$\bar{x}$	40	80,7	131,2	196,8
$s_{\bar{x}}$	0	14,8	12,7	29,7
%	4	30	26	40

Tab. 28: Hippuran-Clearance in Stadium III (Vollbild, N = 23), aufgeteilt in hochgradige ($Cl < 50$), mittelgradige ($Cl < 100$), geringgradige ($Cl < 150$) und normale ($Cl > 150 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$) Einschränkung der Nierenfunktion bei akuter Abstoßung.

Die hochgradige Einschränkung der Hipp.Cl. ist relativ selten, während die übrigen Schweregrade in etwa gleich häufig sind.

Die folgende Tabelle faßt nochmals die nuklearmedizinischen Parameter zusammen, die bereits im Stadium II (Beginn) eine Veränderung zeigen, und damit zur Frühdiagnose führen können (Tab. 29):

Stadium II	$t_{\max}$ (min)	$t/2$ (min)	t_e (min)	proz. Ex- kret. nach 20 min	Hipp.Cl (ml/min)
N	25	7	11	7	11
$\bar{x}$	4,7 + 6x Akk- Typ	15,6	16,3	0,62	260,0
$s_{\bar{x}}$	1,9	7,7	8,4	0,08	106,8
P	ns	< 0,005	ns	< 0,001	ns
%	36	29	18	86	18

Tab. 29: Parameter, die sich bereits in Stadium II verändern.

Die Prozentzahlen geben an, wieviel Prozent der Werte bereits außerhalb des Ausgangs- bzw. Normbereichs waren (akute Abstoßungskrise, Beginn)

Tab. 30 faßt die Parameter zusammen, die in Stadium III (Vollbild) eine signifikante Veränderung zeigen, und damit die Diagnose akute Abstoßungsreaktion erhärten:-

Stadium III	$t_{\max}$ (min)	t_e (min)	proz. Exkret. nach 20 min	Hipp.Cl. (ml/min)
N	59	6	5	23
$\bar{x}$	8,2 + 49 x Akk.- Typ	35,8	0,73	137,6
$s_{\bar{x}}$	2,0	31,4	0,12	57,7
P	<0,001	<0,001	< 0,001	< 0,001
%	93	83	80	61

Tab. 30: Akute Abstoßung
Parameter, die im Vollbild (Stadium III) eine
signifikante Veränderung zeigen ($t/2$ keine Werte)
(Prozentzahlen geben an, wieviel Werte den Norm-
bereich verlassen)

3.1.4 Korrelationen

Da im Stadium III meist ein Akkumulationstyp vorhanden war, konnten alle Werte, bei denen zur Berechnung ein Kulminationspunkt der Isotopennephrogrammkurve nötig ist, nicht mit den klinischen Parametern korreliert werden. So wurden nur für die Hippiuran-Clearance und den Sekretionswert Korrelationskoeffizienten berechnet (der Akkumulationsquotient entspricht in seiner Aussagekraft dem Sekretionswert weitgehend und wurde deshalb nicht berücksichtigt.) Der Hämatokrit erschien von vornherein als zu ungenauer Wert, um hier eine Korrelation mit anderen Parametern zu erwarten.

Aus demselben Grund wurde der Sekretionswert nur mit dem Kreatinin im Serum korreliert. (Tab. 31):

Hippuran-Clearance									
r	RR syst.	RR diast.	Kreatinin i. Serum	Hb	Osmol. d. Urins	Na ⁺ im Urin	Kreatinin- Cl.	Urin- vo- lumen	
I	-	-	-	-	-	-	-	-	
II	0,0758 (N=9)	- 0,1432 (N=9)	- 0,7527 (N=10)	- 0,3815 (N=11)	0,6853 (N=8)	0,5148 (N=10)	-	0,2811 (N=6)	
III	0,2286 (N=21)	- 0,4100 (N=21)	(N=20) - 0,6685 bzw. - 0,7482 (N=19)	0,1688 (N=23)	0,0221 (N=13)	- 0,3758 (N=22)	0,7604 (N=5)	0,0512 (N=12)	
IV	0,0373 (N=15)	(N=15) 0,2380	-0,7639 (N=16)	0,1721 (N=14)	0,6756 (N=12)	0,3195 (N=14)	-	-	
I			0,6295 (N=10)						
II			-0,1378 (N=21)						
III			-0,2035 (N=33)						
IV			0,0074 (N=30)						

SW

Tab. 31: Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Hippuran-Clearance und Sekretionswert einerseits und den klinischen Parametern andererseits bei akuter Abstoßung Stadium I-IV.

Im Stadium II konnte ein Wertepaar zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum nicht berücksichtigt werden:

H. M. am 14.2.72: Hipp.Cl. 144 ml/min, Kreatinin 0,9 mg %:
Hier handelt es sich wahrscheinlich
nur um die vorbestehende chronische Ab-
stoßung. Die Untersuchung erfolgte 7
Tage vor der Diagnose akute Abstoßung.

In Stadium III konnten 4 Wertepaare zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum nicht berücksichtigt werden:

V. T. am 26.10.72: Hipp.Cl. 139 ml/min, Kreatinin 9,2 mg %:
Die Patientin wurde zu dieser Zeit hämo-
dialysiert.

N. J. am 25.4.73: Hipp.Cl. 88 ml/min, Kreatinin 2,9 mg %:
Ebenfalls Hämodialyse zu dieser Zeit.

B. B. am 7.1.74: Hipp.Cl. 193 ml/min, Kreatinin 8,0 mg %:
Histologisch handelt es sich um eine
nicht mehr frische Abstoßung; die Patien-
tin hatte im ING einen Akkumulationstyp
seit der Operation am 11.12.73.

S. J. am 22.8.74: Hipp.Cl. 80 ml/min, Kreatinin 3,0 mg %:
Der Patient hatte eine Nierenarterien-
stenose.

Im Stadium III konnte zwischen der Hippuran-Clearance und der Kreatinin-Clearance ein Wertepaar nicht berücksichtigt werden:

N. J. am 25.4.73: Hipp.Cl. 88 ml/min, Kreat.Cl. 54 ml/min:
Die Patientin wurde zu dieser Zeit hämo-
dialysiert.

Bei der Analyse der Tabelle 31 wird deutlich, daß nur zwei Wertepaare miteinander korreliert sind:

Die Hippuran-Clearance mit der Kreatinin-Clearance und die Hippuran-Clearance mit dem Kreatinin im Serum.

Die Hippuran-Clearance ist nicht korreliert mit dem Blutdruck, dem Hb und dem Urinvolumen. Mit der Osmolalität im Urin und der Na^+ - Ausscheidung kommt es zwar zu einer schwachen Korrelation, im Stadium III (Vollbild) dissoziieren die Werte jedoch stark.

Der Sekretionswert ist nicht korreliert mit dem Kreatinin im Serum. Die zwei Korrelationskoeffizienten im Stadium III zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum kommen dadurch zustande, daß ein Wertepaar sich deutlich von den anderen abhebt:

R. A. am 23.4.74: Hipp.Cl. 270 ml/min, Kreatinin 4,5 mg %:
Es handelt sich um die postakute Phase der Abstoßungsreaktion; 10 Tage danach waren alle Werte wieder normal.

Bei der Berechnung des oberen Korrelationskoeffizienten wurde dieser Wert mit berücksichtigt; die Elimination dieses einen Wertes ergab den unteren Korrelationskoeffizienten.

Zum Vergleich wurde der Korrelationskoeffizient zwischen der Kreatinin-Clearance und dem Kreatinin im Serum berechnet: r war hier nur - 0,4939 ($N = 20$). Die gute Korrelation zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum wurde für Stadium III (Vollbild) nochmal graphisch dargestellt in Abb. 6:

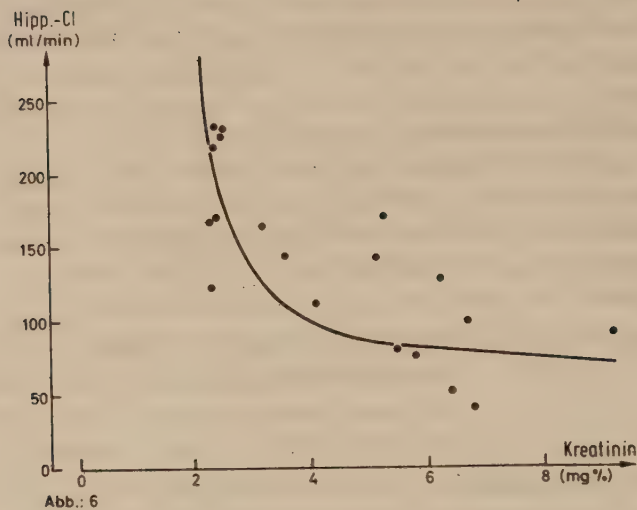


Abb. 6: Korrelation zwischen Hippuran-Clearance und Kreatinin im Vollbild (Stadium III) der akuten Abstoßung. ($y = \frac{x}{a + xb}$; $A = -0,0299$; $B = 0,0174$)
Bei Anstieg des Kreatinins Abfall der Hippuran-Clearance.

3.2 Schockreaktion

3.2.1. Übersicht

In unserem Krankengut von 85 Patienten wurde bei 46 Patienten (54 %) eine Schockreaktion festgestellt. 44 davon erfolgten im Anschluß an die Transplantation, eine nach intestinaler Blutung und eine nach Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation.

39 (85 %) manifestierten sich sofort nach der Operation bzw. dem akuten Ereignis, 5 (11 %) verzögert nach 1 - 2 Tagen, bei 2 (4 %) war der Beginn nicht zu eruieren.

23 der Schockreaktionen (50 %) waren vom oligo-anurischen Typ, 8 (17 %) vom primär polyurischen Typ, 3 (7 %) vom primär normurischen Typ, und bei 12 Fällen (26 %) blieb dieses unbekannt.

Tabelle 32 gibt an, welche Diagnosen im Vollbild Stadium I gestellt wurden, nach Nuklearmedizin und Klinik aufgeteilt:

Diagnose (N= 46)	Schock		Schock od. Abstoßung		akute Abstos- sung		Ande- re		Keine	
	N	K	N	K	N	K	N	K	N	K
Zahl d. Fälle	18	9	9	0	1	0	1	1	17	36
%	39	20	20	0	2	0	2	2	37	78

Tab. 32: Diagnosen im Vollbild der Schockreaktion, N = Nuklearmedizin, K = Klinik. Die Prozentzahlen wurden für N und K jeweils gesondert berechnet.

Unter der Rubrik "Keine Diagnose" sind bei der Klinik wieder alle Fälle, in denen die Patienten mit der Bemerkung "Zustand nach Nierentransplantation" ins Krankenblatt eingetragen waren.

Tabelle 33 zeigt, was aus den 46 Schockreaktionen im weiteren Verlauf wurde:

(N= 45)	Besse- rung od. Normali- sierung	akute Abstös- sung	Trans- plan- tat-Ne- krose	Unbekannt
Zahl der Fälle	36	4 *	4	1
%	80	9	9	2

Tab. 33: Folgezustände der Schockreaktionen.

*In weiteren 9 Fällen kam es nach Besserung ohne vorherige Normalisierung zur akuten Abstoßung, hier in der Rubrik "Besserung oder Normalisierung" eingeordnet.

Ein Transplantat mußte nach 5 Tagen wieder entfernt werden, weil beim Spender ein Chorionepitheliom nachgewiesen wurde und der Empfänger einen erhöhten HCG-Spiegel aufwies.

Eine Besserung der Schockreaktion (Stadium II) konnte in 36 Fällen (80 %) erreicht werden, eine Normalisierung (Stadium III) wurde in 22 Fällen (48 %) nachgewiesen. Tabelle 34 gibt die durchschnittliche Zeitdauer bis zur Besserung bzw. Normalisierung an:

a)

	Dauer bis Besserung	Unbekannt
N	33	3
Zeit in Tagen	8,5 (0,5 - 27)	

b)

	Dauer bis Normalisierung	Unbekannt
N	22	14
Zeit in Tagen	18,4 (3 - 56)	

Tab. 34: a) Zeit bis zur Besserung,
b) Zeit bis zur Normalisierung der
Schockreaktionen, im Mittel, angegeben
in Tagen.

In Tab. 34 b) sind unter den 14 Fällen der Rubrik
"Unbekannt" 9, die nach Besserung keine Normali-
sierung, sondern eine akute Abstoßung entwickelten.

3.2.2 Klinische Parameter

3.2.2.1 RR

Für den systolischen Blutdruck fanden wir
im Vollbild (Stadium I, N = 12) einen Mittel-
wert von 167 ± 38 mm Hg. Im Stadium II
(Beginnende Besserung, N = 11) blieb er mit
 167 ± 27 mm Hg unverändert, und im Stadium III

(Normalisierung, $N = 19$) fiel er dann auf 156 ± 25 mm Hg ab. (Tab. 35)

RR syst.	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	12	11	19
$\bar{x}$	167	167	156
$s_{\bar{x}}$	38	27	25

Tab. 35: RR systolisch in mm Hg. N = Fallzahl, $\bar{x}$ = Mittelwert, $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung. (Schockreaktion, Stadium I-III)

Eine Aufgliederung in Werte < 180 und ≥ 180 mmHg. brachte folgendes Ergebnis (Tab. 36):

RR syst.	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	< 180	≥ 180	< 180	≥ 180	< 180	≥ 180
N	7	5	8	3	16	3
$\bar{x}$	145	197	154	200	150	187
$s_{\bar{x}}$	33	24	15	27	23	6
$\%$	58	42	73	27	84	16

Tab. 36: RR systolisch, aufgliedert in < 180 und ≥ 180 mm Hg. (Schockreaktion, Stadium I-III)

Während in Stadium I noch 42 % einen sehr hohen RR haben (aber keineswegs alle), sind es in Stadium II bereits nur noch 27 %, und reduziert sich in Stadium III auf 3 Fälle (16 %) mit persistierendem $RR \geq 180$ mmHg.

Der diastolische Blutdruck war in Stadium I (Vollbild, N = 11) 91 ± 21 mm Hg im Mittel, stieg in Stadium II (Beginnende Besserung, N = 11) ganz leicht an auf 93 ± 16 mm Hg, und erhöhte sich noch gering in Stadium III (Normalisierung, N = 19) auf 93 ± 14 mm Hg (Tab. 37):

RR diast.	Stadium I	Stadium II	Stadium III
N	11	11	19
$\bar{x}$	91	93	93
$s_{\bar{x}}$	21	16	14

Tab. 37: RR diastolisch in mm Hg bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

Tabelle 38 zeigt eine Aufgliederung in Werte ≤ 100 und > 100 mm Hg:

RR diast.	Stadium I		Stadium II		Stadium III	
	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100
N	9	2	10	1	15	4
$\bar{x}$	84	120	89	130	89	111
$s_{\bar{x}}$	16	14	10	-	11	10
%	82	18	91	9	79	21

Tab. 38: RR diastolisch, aufgegliedert in ≤ 100 und > 100 mm Hg. (Schockreaktion, Stadium I-III)

Der diastolische RR steigt also von Stadium I nach Stadium III langsam an, während die Zahl der sehr hohen diastolischen RRs nach vorübergehendem Rückgang in Stadium II in etwa gleich bleibt.

3.2.2.2 Kreatinin

Das Kreatinin im Serum betrug im Vollbild der Schockreaktion (Stadium I, N = 34) $10,8 \pm 3,5$ mg %, fiel in Stadium II (Beginnende Besserung, N = 34) auf $4,9 \pm 2,7$ mg % und erreichte in Stadium III (Normalisierung, N = 23) den Wert $1,7 \pm 0,5$ mg % (Tab. 39):

Kreatinin	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	34	34	23
$\bar{x}$	10,8	4,9	1,7
$s_{\bar{x}}$	3,5	2,7	0,5

Tab. 39: Kreatinin im Serum in mg % bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

3.2.2.3 Hämoglobin

Das Hämoglobin war in Stadium I (N = 14) mit $6,0 \pm 1,4$ mg % sehr niedrig, stieg in Stadium II (N = 13) auf $6,5 \pm 2,4$ mg % und war in Stadium III (N = 18) mit $8,5 \pm 1,9$ mg % am höchsten (Tab. 40):

Hb	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	14	13	18
$\bar{x}$	6,0	6,5	8,5
$s_{\bar{x}}$	1,4	2,4	1,9

Tab. 40: Hb in mg % bei der Schockreaktion, Stadium I-III

3.2.2.4 Hämatokrit

Der Hämatokrit erreichte in Stadium I ($N = 10$) den Mittelwert $19,3 \pm 4,7 \%$, in Stadium II ($N = 9$) $19,1 \pm 8,6 \%$ und stieg im Stadium III ($N = 11$) auf $24,4 \pm 4,6 \%$ an (Tab. 41):

Hk	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	10	9	11
$\bar{x}$	19,3	19,1	24,4
$s_{\bar{x}}$	4,7	8,6	4,6

Tab. 41: Hk in % bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

3.2.2.5 Osmolalität des Urins

Die Osmolalität des Urins war in Stadium I ($N = 33$) $319,7 \pm 88,9$ mosm/l, stieg dann an in Stadium II ($N = 34$) auf $382,2 \pm 177,9$ mosm/l und zeigte in Stadium III ($N = 23$) den höchsten Wert $493 \pm 154,2$ mosm/l. (Tab. 42):

Osmol. d. Urins	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	33	34	23
$\bar{x}$	319,7	382,2	493,0
$s_{\bar{x}}$	88,9	177,9	154,2

Tab. 42: Osmolalität des Urins in mosm/l bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

3.2.2.6 Na^+ - Ausscheidung

Für die Natrium-Ausscheidung im Urin erhielten wir den Wert $73,3 \pm 35,8$ mval/l in Stadium I ($N = 33$), in Stadium II ($N = 34$) $70,1 \pm 26,7$ mval/l und in Stadium III ($N = 23$) den größten Wert $92,4 \pm 37,3$ mval/l (Tab. 43):

Na^+ im Urin	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	33	34	23
$\bar{x}$	73,3	70,1	92,4
$s_{\bar{x}}$	35,8	26,7	37,3

Tab. 43: Na^+ - Ausscheidung im Urin in mval/l.
(24-Stunden-Urin) (Schock, Stadium I-III.)

3.2.2.7 Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance wurde in Stadium I nicht gemacht, so daß hier kein Mittelwert vorhanden ist. In Stadium II ($N = 5$) betrug sie $47,3 \pm 22,9$ ml/min x 173m^2 , in Stadium III ($N = 10$) stieg sie auf $54,4 \pm 21,8$ ml/min x 173m^2 (Tab. 44):

Kreat. Cl.	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	-	5	10
$\bar{x}$	-	47,3	54,4
$s_{\bar{x}}$	-	22,9	21,8

Tab. 44: Kreatinin-Clearance in ml/min x 173m^2
bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

3.2.2.8 Urin-Volumen

Der Mittelwert des Urin-Volumens 24 Std. wurde im Vollbild (Stadium I) der Schockreaktion getrennt bestimmt für oligo-anurische Fälle (N = 23) mit 91 ± 99 ml, für polyurische Fälle (N = 8) mit 5805 ± 3541 ml, und für normurische Fälle (N = 3) mit 968 ± 439 ml. Im Stadium II (N = 33) fanden wir dann 3546 ± 3011 ml und im Stadium III (N = 20) 1913 ± 593 ml (Tab. 45):

Urin- volu- men	Stad. I			Stad. II	Stad. III
	oligo- anurisch	poly- urisch	norm- urisch		
N	23	8	3	33	20
$\bar{x}$	91	5805	968	3546	1913
$s_{\bar{x}}$	99	3541	439	3011	593

Tab. 45: Urinvolumen/24 Std. in ml, Stadium I (Vollbild) der Schockreaktion aufgeteilt in primär oligo-anurischen Typ, primär polyurischen Typ und primär normurischen Typ.

3.2.3 Nuklearmedizinische Parameter

3.2.3.1 $t_{\max}$

$T_{\max}$ war im Stadium I (Vollbild, N = 34) 34mal nicht meßbar, da sich 31mal ein Akkumulationstyp ($t_{\max} > 15$ min) zeigte, einmal ein partieller Akkumulationstyp und 2 mal ein Isosthenuriety. In Stadium II (Beginnende Besserung, N = 32) bildete sich im Isotopennephrogramm noch 15 mal ein Akkumulationstyp und viermal ein partieller Akkumulationstyp aus.

Die restlichen Werte ($N = 13$) hatten den Mittelwert $5,9 \pm 3,4$ min und waren damit gegenüber dem Normalwert ($3,6 \pm 1,2$ min) noch signifikant erhöht ($P < 0,001$). In Stadium III (Normalisierung, $N = 18$) wurde für $t_{\max}$ der Mittelwert $4,6 \pm 1,4$ min berechnet, immer noch signifikant gegen den Normalwert verlängert ($P < 0,005$) (Abb. 7):

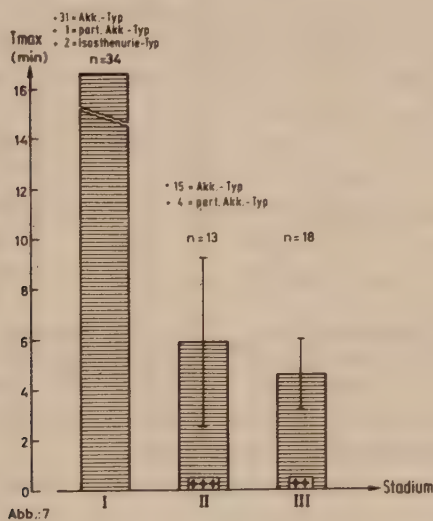


Abb. 7: Schockreaktion, Stadium I-III, Verlängerung von $t_{\max}$ in min, ++ = $P < 0,001$, + = $P < 0,005$ (gegenüber dem Normalwert)

Um die Veränderung genauer zu untersuchen, wurden jeweils 2 Gruppen gemacht: 1) im Normbereich ($\bar{x} \pm 2s$) und 2) außerhalb des Normbereichs. (Tab.46)
(Nicht für Stadium I, da hier keine Zahlenwerte vorhanden waren.)

$t_{\max}$	Stadium I (N = 34)	Stad. II (N = 32)		Stad. III (N = 18)	
	außer NB	im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	34	7	6 + 19 x Akk.-Typ *	14	4
$\bar{x}$	(Akk.-Typ)	3,2	9,2	4,1	6,4
$s_{\bar{x}}$	-	1,3	1,7	1,2	0,4
%	100	22	78	78	22

Tab. 46: Aufgliederung von $t_{\max}$ in die Gruppen 1) im Normbereich (NB) und 2) außerhalb des NB ($\bar{x} \pm 2s$) bei der Schockreaktion, Stadium I-III. (min)

* Hier wurden die 4 partiellen Akkumulationstypen nicht gesondert aufgeführt.

Bei den Prozent-Angaben wurden auch die Akk.-Typen berücksichtigt.

In Stadium II sind lediglich 7 Werte (22 %) wieder im Normbereich, die übrigen 25 (78 %) sind noch verlängert und bewirken den signifikanten Unterschied zum Normalwert. In Stadium III sind zwar 14 Werte wieder im Normbereich (78 %), jedoch immer noch deutlich verlängert, während 4 Werte (22 %) außerhalb des Normbereiches bleiben. Daher die signifikante Differenz zum Normalwert.

3.2.3.2 $t/2$ und t_e

Für $t/2$ waren in allen 3 Stadien keine Werte vorhanden, für t_e nur in Stadium III (N = 7) der Wert $13,0 \pm 6,6$ min, der nicht signifikant unterschieden war vom Normalwert ($12,9 \pm 7,8$ min). Eine Aufgliederung war nicht möglich, da alle Werte wieder in den Normbereich zurückkehrten.

3.2.3.3 Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min.

Für die prozentuale Exkretion nach 20 min lagen ebenfalls in allen 3 Stadien keine Werte vor, für die prozentuale Exkretion nach 10 min nur in Stadium I. In Stadium II ($N = 6$) fanden wir den Mittelwert $0,77 \pm 0,14$, signifikant ($P < 0,005$) unterschieden vom Normalwert ($0,55 \pm 0,14$), in Stadium III ($N = 12$) den Wert $0,74 \pm 0,12$, ebenfalls signifikant verändert gegenüber dem Normalwert ($P < 0,001$) (Tab 47):

proz. Exkretion nach 10 min	Stad. I	Stad. II	Stad. III
N	-	6	12
$\bar{x}$	-	0,77	0,74
$s_{\bar{x}}$	-	0,14	0,12
P	-	$< 0,005$	$< 0,001$

Tab. 47: Werte für die prozentuale Exkretion nach 10 min (Keine Werte in Stadium I) bei der Schockreaktion, Stadium I-III.

Eine Aufgliederung in die Gruppen 1) im Normbereich, 2) außerhalb des Normbereichs ($\bar{x} \pm 2s$) zeigt Tab. 48:

proz. Exkret nach 10 min	Stad. I	Stadium II (N = 6)		Stadium III (N = 12)	
		im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	-	4	2	10	2
$\bar{x}$	-	0,69	0,93	0,70	0,94
$s_{\bar{x}}$	-	0,07	0,01	0,10	0,05
%	-	67	33	83	17

Tab. 48: Schockreaktion, Stadium I-III,
Werte für die prozentuale Exkretion nach 10 min
(Stadium I keine Werte), aufgliedert in 1) im
Normbereich (NB) und 2) außer NB ($\bar{x} \pm 2s$).

In beiden Stadien ist die signifikante Differenz zum Normalwert also darauf zurückzuführen, daß die in den Normbereich zurückgekehrten Werte dennoch erhöht bleiben, und jeweils ein Teil (Stadium II 33 %, Stadium III 17 %) sich nicht mehr normalisiert.

3.2.3.4 Sekretionswert

Der Sekretionswert war in Stadium I (N = 20) im Mittel $1,55 \pm 0,3$, signifikant niedriger ($P < 0,01$) als der Normalwert ($1,85 \pm 0,42$). In Stadium II (N = 20) erhöhte er sich auf $1,91 \pm 0,48$, nicht mehr signifikant verändert. Stadium III (N = 17) zeigte den Mittelwert $1,81 \pm 1,18$, ebenfalls nicht signifikant (Abb. 8) erniedrigt gegenüber dem Normalwert.

3.2.3.5 Akkumulationsquotient

Der Akkumulationsquotient war in Stadium I (N = 15) $1,34 \pm 0,2$, signifikant ($P < 0,05$) niedriger als der Normalwert ($1,63 \pm 0,41$). In Stadium II (N = 15) fanden wir den Wert $1,43 \pm 0,21$, zwar noch niedriger als der Normalwert, aber nicht mehr signifikant. Stadium III (N = 13) ergab den Wert $1,55 \pm 0,23$, ebenfalls nicht mehr signifikant erniedrigt. (Abb. 8):

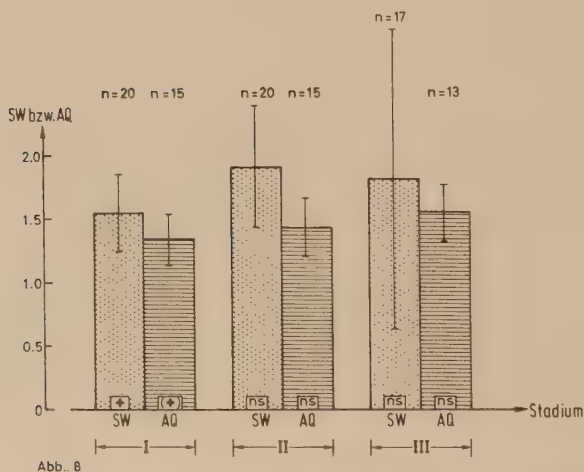


Abb. 8

Abb. 8: Schockreaktion, Stadium I-III, Erdiedrig. von SW u. AQ; ns = nicht signifikant, (+) = $P < 0,05$, +P $< 0,01$ gegenüber Normalwert. Die geringe Veränderung bei- der Parameter führt nur im Vollbild (Stadium I zu einem signifikanten Unterschied zum Nor- malwert.

3.2.3.6 Hippuran-Clearance

Die ¹³¹J-Hippuran-Clearance wurde in Stadium I und II nicht bestimmt. (Keine Werte) In Stadium III (N = 5) fanden wir den Wert $245,8 \pm 86,1 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$. Das ist kein signifikanter Unterschied zum Normalwert ($308,9 \pm 76,3 \text{ ml/min}$).

Eine Aufgliederung ergab, daß 80 % (N = 4) im Normbereich waren mit dem Mittelwert $271,3 \pm 74,5 \text{ ml/min}$, während nur ein Wert (20 %) sich nicht normalisierte mit $144,0 \text{ ml/min}$, was erklärt, daß kein signifikanter Unterschied zum Normalwert besteht.

Tabelle 49 faßt nochmal die nuklearmedizinischen Parameter zusammen, die im Vollbild (Stadium I) der Schockreaktion eine signifikante Veränderung gegenüber dem Normalwert zeigen, und damit eine Hilfe bei der Diagnosestellung "Schockreaktion" sein können:

Stadium I	$t_{\max}$	SW	AQ
N	34	20	15
$\bar{x}$	Akk.-Typ	1,55	1,34
$s_{\bar{x}}$	-	0,3	0,2
P	-	< 0,01	< 0,05

Tab 49: Parameter, die im Vollbild (Stadium I) der Schockreaktion eine signifikante Veränderung zeigen. Keine Werte vorhanden bei $t/2$, t_e , proz. Exkretion nach 10 und 20 min, Hippuran-Clearance.

3.2.4 Korrelationen

Da die Hippuran-Clearance im Vollbild der Schockreaktion nicht durchgeführt wurde und die Parameter $t_{\max}$, $t/2$, t_e , prozentuale Exkretion nach 10 und 20 min wegen des immer vorliegenden Akkumulationstyps nicht berechnet werden konnten, wurde hier nur der Sekretionswert mit dem Kreatinin korreliert (Tab. 50):

r	Stad.	Kreatinin
SW	I	- 0,2823 (N=20)
	II	- 0,3655 (N=20)
	III	- 0,0791 (N=17)

Tab.50:
Korrelationskoeffizient
(r) zwischen Kreatinin
und Sekretionswert bei der
Schockreaktion, Stadium
I - III.

Es besteht nur eine sehr schwache Korrelation zwischen diesen beiden Parametern.

3.3. Chronische Abstoßungsreaktion

3.3.1 Übersicht

In unserem Krankengut von 85 Patienten wurde bei 26 (31 %) eine chronische Abstoßungsreaktion gefunden. Von den 28 transplantierten Nieren (2 Patienten wurden zweimal transplantiert) mit chronischer Abstoßung waren 19 (68 %) Leichennieren, 8 (29 %) Lebendspendernieren und 1 (3 %) nicht bekannt.

Bei 34 % der Leichennieren kam es zu einer chronischen Rejektion, bei 40 % der Verwandtennieren, bei 11 % der Fälle, in denen die Art der Niere unbekannt blieb.

Bei insgesamt 95 Untersuchungen, die im Stadium der kompensierten Retention gemacht wurden, sind folgende Diagnosen gestellt worden, nach Klinik und Nuklearmedizin aufgeteilt (Tab. 51):

(N = 95)	Chronische Abstoßung		Andere Diagnosen		Keine Diagnosen	
	N	K	N	K	N	K
Zahl	61	38	5	2	29	55
%	64	40	5	2	31	58

Tab. 51: Diagnosen bei chronischer Abstoßung.

Unter der Rubrik "Andere Diagnosen" war entweder "Akute Abstoßung" oder "Normalbefund" zu finden. Die Spalte "Keine Diagnose" faßt wiederum die Fälle zusammen, in denen in den Krankengeschichten keine Diagnose angegeben war oder nur "Zustand nach Nierentransplantation" stand. N = Nuklearmedizin, K = Klinik.

Tabelle 52 gibt die Zeit von der Transplantation bis zur 1. Untersuchung an, in der sich eine chronische Rejektion (Kompensierte Retention) zeigte, nach Leichen- und Lebendspendernieren gegliedert (Durchschnitt in Monaten):

Leichen- nieren (N=19)	(N=8) Lebendspender- niere	Unbekannt (N = 1)
10,7 (1 - 36)	20,7 (9 - 35,5)	11,5

Tab. 52: Zeit von Transplantation bis 1. Untersuchung mit chronischer Abstoßung (Kompensierte Retention), Mittelwert in Monaten.

Die Zeit von der Transplantation bis zur dekompensierten Retention oder zum Abbruch der Untersuchungen zeigt Tabelle 53 bzw 54, ebenfalls nach Leichennieren und Verwandtennieren aufgeteilt:

Leichennieren (N=6)	Verwandtennieren (N=2)
50,0 (21,5 - 70)	49,8 (41,5 - 58)

Tab. 53: Zeit von Transplantation bis zur dekompensierten Retention, Mittelwert in Monaten (29 % der Transplantate mit chron. Rejektion dekompensierten innerhalb des Überwachungszeitraumes) bei chron. Abstoßg.

Leichennieren (N = 13)	Verwandtennieren (N = 6)	Unbekannt (N = 1)
11,9 (2,5 - 21)	51,0 (33 - 73)	35,5

Tab. 54: Zeit von der Transplantation bis zum Abbruch des Überwachungszeitraumes, Mittelwert in Monaten, (einschließlich der Fälle, in denen der Patient nicht an Nierenversagen starb) bei chron. Abstoßung.

3.3.2 Klinische Parameter

3.3.2.1 RR

Der systolische Blutdruck in Stadium I (kompensierte Retention, N = 75) hatte den Mittelwert 149 ± 27 mm Hg. In Stadium II (dekompensierte Retention, N = 9) stieg er auf 169 ± 26 mm Hg. (Tab. 55):

RR syst.	Stadium I	Stadium II
N	75	9
$\bar{x}$	149	169
$s_{\bar{x}}$	27	26

Tab. 55: Chronische Abstoßung, Stadium I und II, RR systolisch, N = Fallzahl, $\bar{x}$ = Mittelwert, $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung.

Eine Aufgliederung der Werte über 180 und unter 180 mmHg brachte folgendes Ergebnis (Tab. 56):

RR syst.	Stadium I		Stadium II	
	≥ 180	< 180	≥ 180	< 180
N	69	6	5	4
$\bar{x}$	144	207	151	193
$s_{\bar{x}}$	22	14	17	12
%	92	8	56	44

Tab. 56: RR systolisch, gegliedert in Werte ≥ 180 und < 180 mm Hg, bei chron. Abstoßg., St. I u. II

Während im Stadium der kompensierten Retention der RR syst. in 92 % (69 Fälle) nicht wesentlich erhöht ist und nur 8 % (6 Fälle) einen höheren systolischen RR zeigen, steigt er mit der Dekompensation allgemein an (56 % = 5 Fälle) und erreicht in fast der Hälfte (44 % = 4 Fälle) sehr hohe Werte.

Der diastolische RR hatte in Stadium I (kompensierte Retention, N = 75) der chronischen Abstoßung den Mittelwert 97 ± 19 mm Hg, und stieg in Stadium II (dekompensierte Retention, N = 9) auf 103 ± 10 mm Hg (Tab. 57):

RR diast.	Stadium I	Stadium II
N	75	9
$\bar{x}$	97	103
$s_{\bar{x}}$	19	10

Tab. 57: Chronische Abstoßung, Stadium I und II, RR diastolisch, N = Fallzahl, $\bar{x}$ = Mittelwert, $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung.

Die Aufteilung in Werte über und unter 100 mm Hg zeigt Tabelle 58:

RR diast.	Stadium I		Stadium II	
	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100
N	52	23	6	3
$\bar{x}$	88	120	97	115
$s_{\bar{x}}$	11	12	5	5
%	69	31	67	33

Tab. 58: Chronische Abstoßung, Stadium I und II, RR diastolisch, aufgeteilt in Werte über und unter 100 mm Hg.

Der diastolische RR erreicht schon im Stadium I zu ca. 1/3 sehr hohe Werte, und die übrigen 2/3 der Werte sind ebenfalls erhöht. Im Stadium II verändert sich dieses Verhältnis kaum, nur steigen die Werte in beiden Gruppen weiter an.

3.3.2.2 Kreatinin im Serum

Für das Kreatinin im Serum fanden wir in Stadium I (kompensierte Retention, $N = 95$) den Mittelwert $3,3 \pm 1,5$ mg %; in Stadium II (dekompensierte Retention, $N = 11$) lag es bei $10,9 \pm 4,4$ mg% (Tab. 59):

Kreatinin	Stadium I	Stadium II
N	95	11
$\bar{x}$	3,3	10,9
$s_{\bar{x}}$	1,5	4,4

Tab. 59: Kreatinin in mg % bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II.

3.3.2.3 Hämoglobin

Das Hämoglobin betrug in Stadium I ($N = 90$) im Mittel $11,7 \pm 2,9$ mg % und in Stadium II ($N = 11$) $7,5 \pm 3,0$ mg % (Tab. 60)

Hb	Stadium I	Stadium II
N	90	11
$\bar{x}$	11,7	7,5
$s_{\bar{x}}$	2,9	3,0

Tab. 60: Hb in mg % bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II.

3.3.2.4 Hämatokrit

Der Hämatokrit war in Stadium I (N = 21) $41,4 \pm 11,9 \%$; in Stadium II waren keine Werte vorhanden.

3.3.2.5 Osmolalität des Urins

Die Osmolalität des Urins hatte in Stadium I (N=75) den Mittelwert $462,3 \pm 137,9$ mosm/l. In Stadium II (N = 9) war sie mit $347,9 \pm 93,2$ mosm/l deutlich niedriger. (Tab. 61):

Osmol. d. Urin	Stadium I	Stadium II
N	75	9
$\bar{x}$	462,3	347,9
$s_{\bar{x}}$	137,9	93,2

Tab. 61: Chronische Abstoßung, Stadium I und II.
Osmolalität des Urins in mosm/l.

3.3.2.6 Na^+ - Ausscheidung

Die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin betrug in Stadium I (N = 77) $80,5 \pm 30,3$ mval/l. In Stadium II (N = 8) fiel sie ab auf $64,6 \pm 13,4$ mval/l (Tab. 62):

Na^+ im Urin	Stadium I	Stadium II
N	77	8
$\bar{x}$	80,5	64,6
$s_{\bar{x}}$	30,3	13,4

Tab. 62: Na^+ im 24-Stunden-Urin in mval/l
bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II

3.3.2.7 Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance war in Stadium I ($N = 29$) erniedrigt auf $35,0 \pm 12,4 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$. In Stadium II ($N = 4$) fiel sie weiter auf $8,1 \pm 1,4 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$ (Tab. 63):

Kreatinin-Clearance	Stadium I	Stadium II
N	29	4
$\bar{x}$	35,0	8,1
$s_{\bar{x}}$	12,4	1,4

Tab. 63: Kreatinin-Clearance in $\text{ml/min} \times 173 \text{ m}^2$
bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II.

3.3.2.8 Urin-Volumen

Das Urin-Volumen in 24 Stunden betrug in Stadium I ($N = 19$) $1928 \pm 713 \text{ ml}$ und in Stadium II ($N = 5$) $1556 \pm 942 \text{ ml}$ (Tab. 64):

Urin-Volumen	Stadium I	Stadium II
N	19	5
$\bar{x}$	1928	1556
$s_{\bar{x}}$	713	942

Tab. 64: Urin-Volumen pro 24 Stunden in ml
bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II.

3.3.3 Nuklearmedizinische Parameter

3.3.3.1 $t_{\max}$

Für $t_{\max}$ wurde bei der chronischen Abstoßungsreaktion im Stadium I (kompensierte Retention, $N = 81$) der Mittelwert $5,4 \pm 2,2$ min gefunden. Dieser Wert ist signifikant verlängert ($P < 0,001$) gegenüber dem Normalwert ($3,6 \pm 1,2$ min). In Stadium II (dekompensierte Retention, $N = 11$) fanden wir 2mal einen Akkumulationstyp, 2mal einen Isosthenuriertyp, sowie von den restlichen 7 INGs den Mittelwert $8,0 \pm 2,9$ min. Dieser Mittelwert war ebenfalls signifikant verlängert ($P < 0,001$) gegenüber dem Normalwert (Abb. 9):

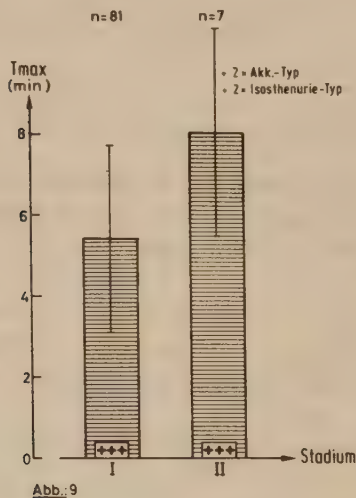


Abb. 9: $t_{\max}$ in min, +++ = signifikant verlängert gegen Normalwert ($P < 0,001$)

Signifikante Verlängerung schon in Stadium I (komp. Retention) der chronischen Abstoßung, weitere Verlängerung bei Übergang in dekom-pensierte Retention (Stadium II).

Nicht berücksichtigt wurden in Stadium I folgende Werte:

W.H. am 2.5.74: Akkumulationstyp; hier war bereits der Übergang in die Dekompensation im Gange; es war die letzte Untersuchung, bevor der Patient wieder hämodialysiert werden mußte.

P.G. am 29.1.74: Akkumulationstyp; ein offensichtlich übersehener akuter Schub bei chronischer Abstoßung;
(Kreatinin und RR stiegen an, Kreatinin-Clearance und Hippuran-Clearance fielen ab.)

L.M. am 13.3.70: Akkumulationstyp; zu dieser Zeit hatte der Patient eine gastro-intestinale Blutung mit histologisch gesicherter Schockniere.

Eine Aufgliederung der Werte von $t_{\max}$ in die Gruppen 1) im Normalbereich ($\bar{x} \pm 2s$) und 2) außerhalb des Normbereichs zeigt Tabelle 65:

$t_{\max}$	Stadium I		Stadium II	
	im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	55	26	2	5 +2xAkk.-T. +2xIso- sthen.-T.
$\bar{x}$	4,1	8,2	4,5	9,4
$s_{\bar{x}}$	0,9	1,6	1,2	1,9
%	68	32	18	82

Tab. 65: $t_{\max}$ in min, aufgeteilt in Werte im Normbereich (NB = $\bar{x} \pm 2s$) und außerhalb des Normbereichs, bei chronischer Abstoßung, Stadium I und II.

Die Verlängerung $t_{\max}$ in Stadium I ist deshalb signifikant, weil sowohl die Werte, die noch im Normbereich waren, erhöht sind, als auch bereits ein großer Teil der Werte den Normbereich deutlich übersteigt. In Stadium II sind fast alle Werte außerhalb des Normbereichs; die zwei Werte, die noch im Normbereich waren, sind:

B.G. am 7.5.73, $t_{\max}$ 3,6 min: Das Kreatinin war unter 8 mg % und die Hippuran-Clearance ungefähr 20 ml/min; möglicherweise bestand hier noch eine kompensierte Retention bei Fehlbestimmung der Hippuran-Clearance.

Z.R. am 31.10.72; $t_{\max}$ 5,3min: Hier wurden die Untersuchungen von Klinik und Nuklearmedizin mit 5 Tagen Differenz gemacht. Außerdem bestand eine ALG-Nephritis und zwei Stenosen der Hauptarterie.

3.3.3.2 $t/2$ und t_e

Für $t/2$ fand sich in Stadium I ($N = 44$) der Wert $25,3 \pm 15,8$ min, signifikant ($P < 0,001$) verlängert gegen den Normalwert ($10,7 \pm 4,9$). In Stadium II waren keine Werte da. (Abb. 10)

Für t_e ergab sich in Stadium I ($N = 38$) ein Wert von $31,6 \pm 22,1$ min, ebenfalls signifikant ($P < 0,001$) verlängert gegenüber dem Normalwert ($12,9 \pm 7,8$ min). Auch hier ließen sich in Stadium II keine Werte erheben (Abb. 10):

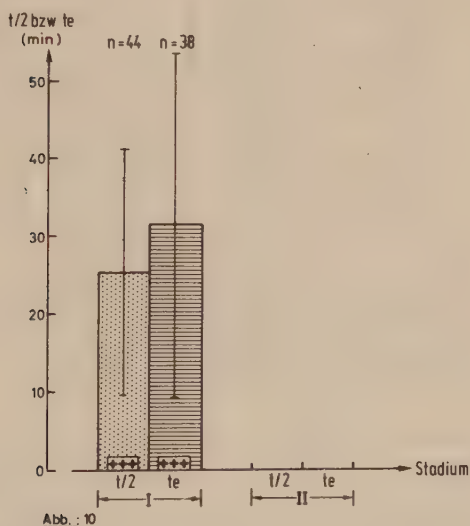


Abb. 10: $t/2$ und t_e in min. Bei beiden Parametern in Stadium II keine Werte. +++ = $p < 0,001$ gegen Normalwert. Signifikante Verlängerung beider Parameter schon in Stadium I der chronischen Abstoßung.

Eine Aufgliederung der Werte von $t/2$ und t_e in solche im Normbereich ($\bar{x} \pm 2s$) und solche, die den Normbereich verlassen, zeigt Tab. 66:

	$t/2$ Stadium I		t_e Stadium I	
	im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	19	25	13	25
$\bar{x}$	13,9	34,0	15,4	39,9
$s_{\bar{x}}$	3,0	16,0	3,6	23,1
%	43	57	34	66

Tab. 66: $t/2$ u. t_e in min, aufgegliedert in Werte im Normbereich (NB = $\bar{x} \pm 2s$) und solche außerhalb. Keine Werte vorhanden in Stadium II bei beiden Parametern. (chronische Abstoßung)

Die signifikante Verlängerung beider Parameter gegenüber dem Normalwert ($P < 0,001$) beruht darauf, daß einmal über die Hälfte der Werte den Normbereich verlassen, und zum anderen auch die restlichen Werte deutlich verlängert sind.

3.3.3.3 Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min

Der Wert für die prozentuale Exkretion nach 10 min betrug im Stadium I ($N = 79$) $0,73 \pm 0,14$, der Wert für die prozentuale Exkretion nach 20 min ($N = 47$) war hier $0,60 \pm 0,15$. Beide waren sig-

nifikant ($P < 0,001$) erhöht gegenüber dem Normalwert (nach 10 min $0,55 \pm 0,14$, nach 20 min $0,40 \pm 0,12$). In Stadium II war die proz. Exkretion nach 10 min ($N = 5$) mit $0,88 \pm 0,07$ ebenfalls signifikant ($P < 0,001$) reduziert gegenüber dem Normalwert (bzw. der Wert erhöht), während sich für die prozentuale Exkretion nach 20 min keine Werte bestimmen ließen. (Abb. 11):

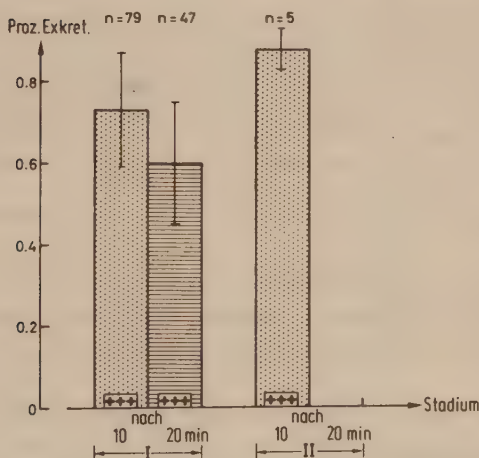


Abb. 11

Abb. 11: Prozentuale Exkretion nach 10 und 20 min.
 +++ = $P < 0,001$ gegenüber Normalwert.
 Signifikante Verlängerung beider Parameter
 bei der chronischen Abstoßung.

Die Aufteilung in Werte innerhalb und außerhalb des Normbereichs zeigt Tab. 67:

	proz. Exkretion nach 10 min				proz. Exkretion nach 20 min			
	Stad. I		Stad. II		Stad. I		Stad. II	
	im NB	außer NB	im NB	außer NB	im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	60	19	2	3	14	33	-	-
$\bar{x}$	0,67	0,90	0,81	0,93	0,41	0,68	-	-
$s_{\bar{x}}$	0,11	0,04	0,01	0,03	0,07	0,10	-	-
%	76	24	40	60	30	70	-	-

Tab. 67: Proz. Exkretion nach 10 und nach 20 min, aufgeteilt in Werte im Normbereich (NB = $\bar{x} \pm 2s$) und solche außerhalb. (chronische Abstoßung, Stad. I u. II)

Bei der prozentualen Exkretion nach 10 min beruht die signifikante Veränderung in Stadium I ($P < 0,001$) darauf, daß die Werte im Normbereich ebenfalls deutlich erhöht sind, und ca. 1/3 bereits den Normbereich verlassen hat. Im Stadium II nimmt der Anteil an Werten außerhalb des Normbereiches stark zu und alle Werte (vor allem die innerhalb des Normbereiches) erhöhen sich weiter.

Bei der prozentualen Exkretion nach 20 min beruht der signifikante Unterschied der Werte in Stadium I gegenüber dem Normalwert auf dem großen Anteil der Werte, die außerhalb des Normbereiches liegen; die anderen Werte sind kaum verändert.

3.3.3.4 Sekretionswert

Bei der chronischen Abstoßung fanden wir für den Sekretionswert in Stadium I (kompensierte Retention, $N = 85$) den Mittelwert $1,84 \pm 0,35$, und in Stadium II (dekompensierte Retention, $N = 6$) den Wert $1,53 \pm 0,25$; in beiden Stadien waren die Mittelwerte nicht signifikant verschieden vom Normalwert ($1,85 \pm 0,42$). (Abb. 12).

3.3.3.5 Akkumulationsquotient

Der Akkumulationsquotient war in Stadium I ($N = 85$) $1,54 \pm 0,47$, gegenüber dem Normalwert nicht signifikant verändert, und in Stadium II ($N = 5$) $1,21 \pm 0,1$, signifikant ($P < 0,05$) niedriger als der Normalwert ($1,63 \pm 0,41$). (Abb. 12):

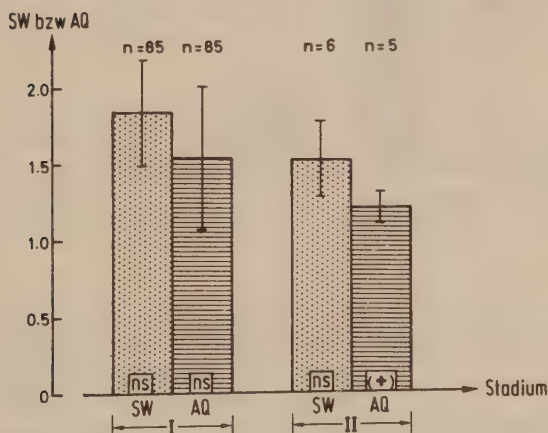


Abb. 12

Abb. 12: Sekretionswert und Akkumulationsquotient; ns = nicht signifikant, (+) = signifikant verschieden vom Normalwert ($P < 0,05$).

Nur geringe Veränderung beider Parameter bei der chronischen Abstoßung.

3.3.3.6 Hippuran-Clearance

Die ^{131}J -Hippuran-Clearance betrug in Stadium I ($N = 77$) im Mittel $144,1 \pm 61,1 \text{ ml/min} \times 173 \text{ m}^2$, signifikant niedriger ($P < 0,001$) als der Normalwert ($308,9 \pm 76,3 \text{ ml/min}$). In Stadium II ($N = 5$) war sie mit $55,2 \pm 34,8 \text{ ml/min}$ ebenfalls signifikant niedriger als der Normalwert ($P < 0,001$) (Abb. 13):

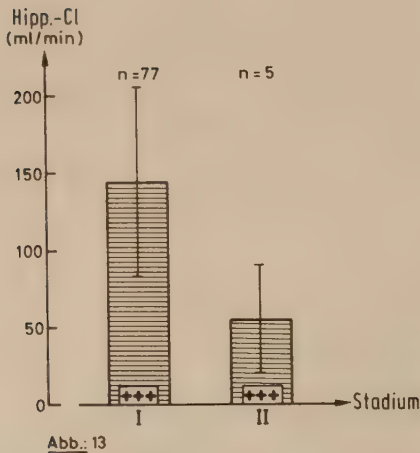


Abb. 13: Hippuran-Clearance in $\text{ml/min} \times 173 \text{ m}^2$

+++ = $P < 0,001$ gegen Normalwert.

Signifikante Clearance-Einschränkung schon im Stadium der kompensierten Retention (I) bei der chronischen Abstoßung.

Die Aufgliederung in Werte im Normbereich ($\bar{x} \pm 2s$) und Werte außerhalb des Normbereichs zeigt Tabelle 68:

Hipp.- Cl.	Stadium I		Stadium II	
	im NB	außer NB	im NB	außer NB
N	34	43	0	5
$\bar{x}$	200,4	99,4	-	55,2
$s_{\bar{x}}$	36,2	33,4	-	34,8
%	44	56	0	100

Tab. 68: Hippuran-Clearance in ml/min $\times 173 \text{ m}^2$, aufgeteilt in Werte innerhalb und außerhalb des Normbereiches. (chron. Abstoßg.)

In Stadium I haben also bereits mehr als die Hälfte der Patienten eine erheblich eingeschränkte Clearance, und bei den restlichen ist die Clearance ebenfalls schon erniedrigt. In Stadium II war keine Clearance mehr im Normbereich.

Um das Ausmaß der Schädigung in Stadium I genauer zu untersuchen, wurden hier die Werte noch eingeteilt in Hippuran-Clearance

- ≤ 50 ml/min: Hochgradige Schädigung,
- ≤ 100 ml/min: Mittelgradige Schädigung,
- ≤ 150 ml/min: Geringer Schaden,
- > 150 ml/min: "Normale" Einschränkung der Funktion bei Transplantation. (Tab. 69)

Hipp.-Cl.	Hochgradiger Schaden	Mittelgradiger Schaden	Geringer Schaden	"Normale" Funktion
N	3	20	19	35
$\bar{x}$	48,2	75,1	130,5	199,0
$s_{\bar{x}}$	3,2	12,9	12,6	36,5
%	4	26	25	45

Tab. 69: Einteilung der Werte für die Hippuran-Clearance nach dem Ausmaß der Schädigung (Chron. Abstoßg., Std. Bei der chronischen Abstoßung im Stadium der kompensierten Retention (I) sind also fast die Hälfte der Clearance-Werte noch über 150 ml/min, während die hochgradige Schädigung selten ist.

3.3.4 Korrelationen

=====

Der Korrelationskoeffizient (r) zwischen der ^{131}J -Hippuran-Clearance und allen klinisch relevant erscheinenden Parametern wurde berechnet (Tab. 70):

r	St.	RR syst.	RR diast.	Krea- tinin	Hb	Osmol. d. Urin	Na ⁺ i. Urin	Krea- tinin- Cl	Urin- Volumen
Hipp.-Cl.	I	-0,094 (N=66)	-0,061 (N=66)	-0,754 (N=77)	0,468 (N=73)	0,629 (N= 57)	0,373 (N=59)	0,838 (N=22)	-0,404 (N = 12)
	II	-	-	0,341 (N=5)	-0,381 (N=5)	- 0,826 (N= 4)	- 0,243 (N =4)	-	-

Tab. 70: Korrelationskoeffizient (r) zwischen Hippuran-Clearance und den klinischen Parametern in den beiden Stadien der chronischen Abstoßung.

Eine gute Korrelation zeigt sich zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum im Stadium der kompensierten Retention, in Abb. 14 graphisch dargestellt. (Zwei Wertepaare wurden in dieser Zeichnung nicht berücksichtigt, da ihre Diskrepanz zu den anderen Werten die Annahme einer Fehlbestimmung nahelegt:

B.C. am 4.11.70: Hippuran-Clearance 248 ml/min, Kreatinin 5,15 mg %.

B.O. am 29.10.70: Hippuran-Clearance 246 ml/min, Kreatinin 3,77 mg %).

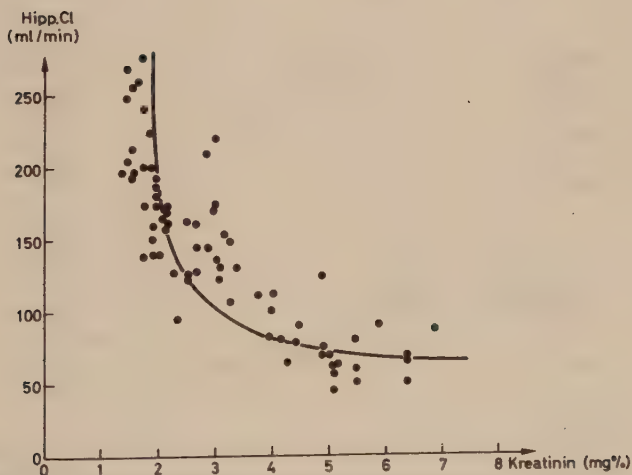


Abb.: 14

Abb. 14: Korrelation zwischen Hippuran-Cl. und Kreatinin im Serum im Stadium I der chronischen Abstoßung.

$$(y = \frac{x}{a + xb}; A = -0,0290; B = 0,0195)$$

Es besteht eine enge Beziehung zwischen Anstieg des Kreatinins und Abfall der Hippuran-Clearance.

Im Stadium der dekompensierten Retention dissoziieren die Parameter jedoch. Zum Vergleich wurde der Korrelationskoeffizient zwischen der Kreatinin-Clearance und dem Kreatinin im Serum berechnet: In Stadium I - 0,723 (N = 29) und im Stadium II 0,971 (N = 4). Das sind ähnliche Werte wie zwischen der Hippuran-Cl. und dem Kreatinin, nur daß in Stadium I die Korrelation nicht ganz so gut und die Dissoziation in Stadium II größer ist. Abbild 15 zeigt graphisch diese Korrelation in Stadium I (kompensierte Retention):

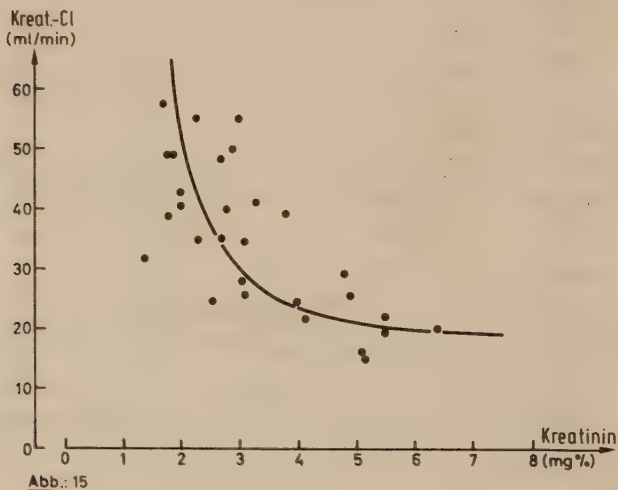


Abb. 15: Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Kreatinin im Serum in Stadium I (kompensierte Retention) der chronischen Abstoßung.

$$(\bar{y} = \frac{x}{a + xb} ; A = - 0,0913; B = 0,0644)$$

Zwischen der Hippuran-Clearance und der Osmolalität des Urins scheint sich eine schwache Korrelation in Stadium I anzudeuten (Tab.70), die Werte weichen aber

in Stadium II stark voneinander ab. Eine gute Korrelation wurde in Stadium I zwischen der Hippuran-Clearance und der Kreatinin-Clearance gefunden (Tab. 70); in Stadium II lagen keine Werte vor. Abbild 16 stellt diese Korrelation in Stadium I graphisch dar:

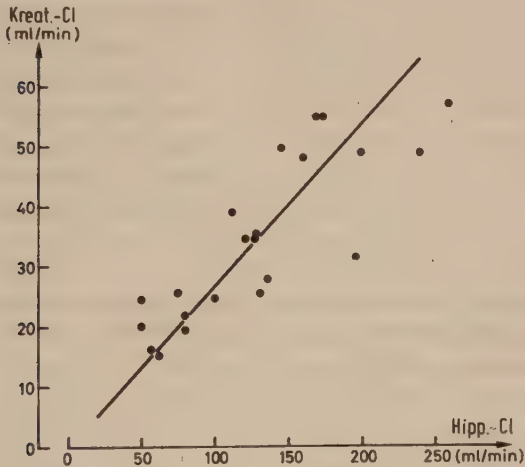


Abb. 16

Abb.16: Korrelation zwischen der Hippuran-Clearance und der Kreatinin-Clearance in Stadium I (komp. Retention) d. chronischen Abstoßung. ($y = A+Bx$, $A = 4,58$, $B = 3,63$, $r = 0,84$, $N = 22$) Einem Abfall der Kreatinin-Clearance entspricht eine Einschränkung der Hippuran-Clearance.

Die übrigen klinischen Parameter lassen sich nicht mit der Hippuran-Clearance korrelieren. (Tab. 70).

Der Korrelationskoeffizient zwischen $t_{\max}$ und der Kreatinin-Clearance sowie $t_{\max}$ und dem Kreatinin im Serum geht aus Tabelle 71 hervor:

r	Stad.	Kreatinin-Cl.	Kreatinin im Serum
$t_{\max}$	I	- 0,331 (N = 25)	0,451 (N = 83)
	II	-	0,068 (N=7)

Tab. 71: Chron. Abstoßung
Korrelationskoeffizient (r) zwischen $t_{\max}$ und Kreatinin-Cl. sowie $t_{\max}$ und Kreatinin i. Serum. Für die Kreatinin-Cl. waren in Stad. II nicht genug Werte vorhanden.

Zwischen diesen Parametern besteht keine signifikante Korrelation. Der Sekretionswert wurde noch mit dem Kreatinin im Serum verglichen (Tab. 72):

r		Kreatinin im Serum
SW	Stadium I	-0,43 (N = 85)
	Stadium II	-0,28 (N = 6)

Tab. 72: Chron. Abstoßung
Korrelationskoeffizient zwischen dem Sekretionswert und dem Kreatinin im Serum.

Auch hier zeigte sich wie bei der akuten Abstoßung und der Schockreaktion keine signifikante Korrelation.

4. Diskussion

4.1 Untersuchungsmethoden

4.1.1 Radiopharmakon

In der Nierendiagnostik findet eine große Zahl von Radiopharmaka Anwendung. Blaufox et al (3) charakterisieren die einzelnen Substanzen wie folgt: Das zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate verwendete radioaktive Inulin ist durch die graduelle Freisetzung von Jodid und dessen Dissoziation in vivo ungeeignet, ebenso das radioaktive Vitamin B₁₂ wegen seiner Exkretion durch die Leber und zuviele andere Variable (z.B. Temperatur, Proteinbindung). ¹²⁵J-Jothalamate ist im einzelnen noch nicht erforscht; auch über die verschiedenen Chelat-Bildner wie ⁵¹Cr-EDTA oder ^{99m}Tc-DTPA (¹⁶⁹Yb, ^{113m}In u.a.) liegen erst begrenzte Erfahrungen vor. Ihre physikalischen Eigenschaften scheinen jedoch für die Anwendung am Menschen unbefriedigend. ⁵¹Cr-EDTA hat dazu eine noch unbekannte Bindung an Erythrozyten, während ^{99m}Tc-DTPA in vivo instabil ist und eine zu komplexe Synthese erfordert. Zur Messung der GFR erscheint Blaufox lediglich ¹²⁵J- oder ¹³¹J- Diatrizoate geeignet. Das ¹⁹⁷Hg wird ganz an Serumalbumin gebunden und in der Nierenrinde akkumuliert. Die Folge ist eine langsame Ausscheidung, sodaß man zwar gute Szintiphotos erhält, aber Funktionsstudien erschwert werden. M.Verhas et al. (44) dagegen halten ¹⁹⁷HgCl₂ für die ideale Substanz aufgrund ihrer geringen Beeinflußbarkeit durch die glomeruläre Filtration und ihre niedrige Strahlenbelastung. ^{99m}Tc hat bessere physikalische Eigenschaften: Für die Gamma-Kamera eine effektivere Strahlung, eine niedrigere Strahlenbelastung, eine bessere Gewebsdurchdringung. Da die chemische

Konzentration niedrig gehalten werden muß und 86% der Substanz reabsorbiert werden, scheint sie jedoch weder für Szintiphotos noch für Funktionsstudien geeignet. Ob die neue Verbindung ^{99m}Tc -DMSA als Tubulusfunktionstest verwendet werden kann, wie P. Englebienne et al. (10) vorschlagen, bleibt abzuwarten. Bis jetzt gibt es noch keine idealen Substanzen (3). Am meisten durchgesetzt hat sich die von Blafox im Einzelnen untersuchte und empfohlene Ortho-Jod-Hippursäure (Hippuran), die auch wir verwendeten.

^{131}J -Hippuran zeigt den gleichen Ausscheidungsmodus wie PAH (8), es wird zu 80% tubulär sezerniert und zu 20% glomerulär filtriert. Die Aufnahme durch die Leber ist kleiner als 1%, die biliäre Exkretion 0,056%, die Aufnahme in die Schilddrüse sehr klein (13) und das ebenfalls festgestellte Eindringen in Erythrozyten erwies sich als nicht substantiell (2). Auch die vermutete wechselnde Proteinbindung und Instabilität (8) stellte sich als nicht signifikant heraus (2). Der extrarenale Verlust ist kleiner als 1% (13), und der Störung durch freies Jodid kann weitgehend durch hochgereinigte Substanzen begegnet werden. Da man also davon sprechen kann, daß ^{131}J -Hippuran vollkommen von der Niere ausgeschieden wird (2), erscheint dieses Radionuklid heute als die geeignete Indikatorsubstanz für Nierenfunktionsprüfungen bei gleichzeitiger morphologischer Darstellung. (Sequenzszintigraphie)

4.1.2 Isotopennephrogramm

Eine Reihe von technischen und physiologischen Bedingungen beeinflussen die Isotopennephrogrammkurve. Während den technischen Daten Kristallgröße, Kollimation, Papiervorschub und Zeitkonstante des Uptake-Meßplatzes keine nennenswerte Bedeutung zukommt (2), sind die Faktoren Detektorposition, Lage des Patienten,

Konzentration der injizierten Substanz (wegen Verdünnungseffekt) und Meßfeldgröße einschließlich der Strahlung benachbarter Organe nicht zu vernachlässigen (2,4,8). Die Detektorposition war gut reproduzierbar, da die Transplantatniere in der Fossa iliaca tastbar (11) und damit eine Standardisierung möglich ist.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Sonden- und Gamma-Kamerauntersuchungen hinsichtlich der ING-Kurven besteht nicht. Die Lage des Patienten und die injizierte Aktivitätskonzentration wurden ebenfalls standardisiert. An der Gamma-Kamera wurde ein rechteckiges Meßfeld gewählt, das die Niere direkt einschließt (18), um die Beeinflussung der Aktivitätsmessung durch benachbarte Organe (Leber, Milz, Blase) niedrig zu halten. Da das Transplantat jedoch über den Iliacalgefäßen liegt, muß eine Subtraktion der Untergrundaktivität vorgenommen werden (2,4,18,46), was erst mit der Gamma-Kamera unter Anwendung der ROI-Technik möglich war. Das vergrößerte die Schwankungsbreite der gefundenen Werte.

Von der Physiologie her stellt das ING eine Summenkurve dar: Die beeinflussenden Faktoren sind Tubulusfunktion, die glomeruläre Filtrationsrate, die Urinkonzentration (die Aktivität in Sammelrohren, Nierenbecken und Ureter überlagert die Nierenaktivität), der effektive renale Plasmafluß (Hypotension, antihypertensive Therapie, Dehydratation lassen weniger Hippuran zur Niere gelangen und senken den Filtrationsdruck) und das Harnzeitvolumen (Obstruktion und Aperistaltik des Ureters akkumulieren Aktivität im Detektorblickfeld). Unterschiedliche Veränderungen dieser Faktoren können zu der gleichen ING-Kameraveränderung führen.

Eine Kompartimentanalyse mit "Regions of Interest" kann sich der physiologischen Situation jedoch

annähern (2,46).

Die von K. zum Winkel empfohlenen Parameter geben den Kurvenverlauf des INGs mit seinen drei Phasen am besten wieder (48).

Die Schwierigkeit der exakten Aktivitätsmessung von der Körperoberfläche aus, die Tatsache, daß die I. Phase von der II. Phase der ING-Kurve nicht genau trennbar ist, daß die eingesetzten Substanzmengen 1 - 2 Zehnerpotenzen niedriger sind als bei klinischen Messungen, sowie daß man das ING als Resultante aller renalen Ausscheidungsfunktionen betrachten muß, führen zur Beurteilung des ING als semiquantitativem Funktionstest (2,4,8,9,11,18,29,46), dessen einzelnen Parametern keine signifikante Korrelation zu den hier berücksichtigten Standardgrößen der Nierenfunktion zukommt. Das bestätigen auch unsere Ergebnisse. Dennoch kann das Isotopennephrogramm viel beitragen zur Diagnose von akuter und chronischer Abstoßung sowie der Schockreaktion (siehe unten).

Die Einschätzung als semiquantitative Funktionsgrößen läßt es als berechtigt erscheinen, auf eine Differenzierung zwischen normal verteilten und nicht normal verteilten Grundgesamtheiten zu verzichten, zumal die Annahme einer logarithmischen Normalverteilung bei Heinze et al. (18) zu von unseren Resultaten nur unwesentlich verschiedenen Ergebnissen führte.

4.1.3 ¹³¹J-Hippuran-Clearance

Die von uns verwendete "single-injection"-Technik ist älteren Versuchen überlegen und zeigt gute Korrelation mit der PAH-Clearance (26,27,28,36,37,38). Die Kinetik von ¹³¹J-Hippuran ist bekannt (2); die externe Messung einschließlich "background-

subtraction" gut standardisierbar; der Nachteil der "slope"- Technik (kein Gleichgewicht des injizierten Hippurans in den verschiedenen Verteilungsräumen) wird durch die Messung der Gesamtkörperaktivität behoben, ohne wie bei der "Infusions"- Technik ein "steady state" erst herstellen zu müssen (2,9,13,29); die Messung der Gesamtkörperaktivität über einer repräsentativen Körperregion zeigt gute Korrelation zur teilabgeschirmten Ganzkörpermessung (19).

Die Ursache für die der PAH-Clearance gegenüber niedrigeren Werte ist nicht bekannt. Vermutet werden die Benützung von Mikrogramm-Mengen, die eine niedrigere Extraktionsrate haben könnten, eine unterschiedliche Proteinbindung, die Aufnahme von Hippuran in die Erythrozyten, nicht zur renalen Extraktion zur Verfügung stehendes freies Jodid und eine unterschiedliche Molekülgröße (2,8,13,23). Akzeptiert wurde jedoch allgemein der Mechanismus des Wettbewerbs der beiden Substanzen um eine ähnliche Bindungsstelle bei der aktiven tubulären Sekretion (2).

4.1.4 Stadieneinteilung

Die Einteilung der Krankheitsbilder in die definierten Stadien garantiert eine genaue Analyse der Parameterveränderungen im Verlauf der einzelnen Krankheiten. Die zeitliche Begrenzung (z.B. höchstens 4 Wochen vorher, oder nicht später als 3 Monate danach) hatte eine Verminderung der Zahlenwerte zur Folge, was aber zugunsten einer genauen Abgrenzung in Kauf genommen werden mußte. Wir sind uns klar, daß eine Grenze von 3 Monaten willkürlich ist; sicher ist jedoch, daß z.B. nach einer akuten Abstoßung eine chronische folgen kann,

deren Werte durch diese Begrenzung von denen im Stadium der Remission getrennt werden. Die Definition des Stadiums II der akuten Abstoßung und der Schockreaktion ermöglicht es, die Parameter zu erfassen, die möglicherweise den Beginn einer Verschlechterung bzw. Besserung der Transplantatfunktion anzeigen.

Leider konnten nicht nur Werte, die am selben Tag gewonnen wurden, berücksichtigt werden, sonst wäre z.B. ein Vergleich von Kreatinin-Clearance und Hippuran-Clearance wegen einer zu geringen Anzahl von verbliebenen Untersuchungen nicht möglich gewesen. Das ist eine mögliche Fehlerquelle.

Durch die zeitliche Begrenzung der Differenz, die zwischen dem Datum der klinischen Untersuchungen und dem der nuklearmedizinischen noch toleriert wurde, und durch die Auswahl der Untersuchungen mit dem geringsten zeitlichen Abstand wurde versucht, diese Unsicherheit möglichst gering zu halten bzw. zu systematisieren.

Eine Erhöhung der Schwankungsbreite der einzelnen Parameter ergibt sich auch daraus, daß innerhalb der einzelnen Stadien eine gewisse Variation (z.B. Beginn der kompensierten Retention bzw. kurz vor Übergang in Dekompensation bei der chronischen Abstoßung) nicht auszuschalten war. Eine weitere Unterteilung erschien zu unübersichtlich und hätte die Zahl der Werte pro Stadium zu sehr reduziert.

Bei der akuten Abstoßung wurde ein Ausgangswert definiert, weil es hier auf die Veränderung zum Vorbefund ankommt, der z.B. nach mehreren Abstoßungen sich erheblich von den Normalwerten (auch unseren, von Transplantatnieren gewonnenen) unterscheiden kann.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Akute Abstoßung

4.2.1.1 Übersicht

In Tabelle 2 verweist die große Zahl an indifferenten und falsch positiven Diagnosen auf das eingangs erwähnte Problem der Differentialdiagnose Schock / Abstoßung. Immerhin wurden fast 40% der Abstoßungskrisen im Beginn erfaßt, was für die Eignung der von uns verwendeten Parameter zur postoperativen Überwachung spricht. Fast 40% der Patienten, die zwischen Operation und Abstoßung nicht untersucht wurden, müssen zumindest subjektiv beschwerdefrei gewesen sein. Zu den 46% der Krisen, die in der Remission erfaßt wurden, müssen die 26% berücksichtigt werden, bei denen für dieses Stadium keine Untersuchung vorlag. Zudem lassen Tabelle 3 und 4 nicht den Schluß zu, daß z.B. bereits 4 Wochen vorher bzw. noch 3 Monate danach Krisenzeichen vorhanden waren, sondern nur, welches Ergebnis die Untersuchungen in diesem Zeitraum ergaben, die ja auch eine Woche vorher bzw. nachher gemacht worden sein können. Tabelle 5 zeigt aber, daß in erheblichem Prozentsatz mit Komplikationen gerechnet werden muß. Nach Tabelle 6 scheint die Überlebenszeit von Leichen- und Lebendspendernieren in etwa gleich zu sein. Hier handelt es sich aber nur um die Transplantate mit akuten Abstoßungskrisen, die nicht so lange funktionstüchtig waren. Tabelle 7 erläutert die bekannte Tatsache (24,47), daß Lebendspendernieren eine bessere Prognose haben.

4.2.1.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter wurden bei einem Aufenthalt in der Klinik während akuter Abstoßung gewonnen.

Eine Erhöhung des Blutdrucks während einer akuten Transplantatkrise wurde von allen Untersuchern gefunden (1,23,34,39,41,45.). In der vorliegenden Studie zeigte sich, daß der systolische Wert zu Beginn (Stadium II) der akuten Abstoßung noch nicht ansteigt (außer in den Fällen mit vorbestehender Hypertonie), sowie auch im Vollbild (Stadium III) nicht allgemein erhöht ist (Tab. 8 und 9), während der diastolische Wert in einem Teil der Fälle bereits zu Beginn ansteigt, aber auch im Vollbild in der Hälfte der Fälle nicht erhöht ist (Tab. 10 und 11). Weiter beeinträchtigt wird die Bedeutung dieses Parameters durch seine Unspezifität, da er durch eine Unzahl von extrarenalen Bedingungen wie postoperativer Blutverlust, Schmerzen, Medikamente u.a. beeinflusst werden kann (1). Außerdem können auch die renalen Ursachen ganz verschieden sein wie Arterienstenose, akute und chronische Abstoßung, hohe Steroiddosen, Wiederköhr einer Glomerulonephritis, verbliebene eigene Nieren (39). Der Blutdruck kann also nur im Zusammenhang mit anderen Parametern zur Diagnosestellung gewertet werden.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchern (6,22) muß festgehalten werden, daß das Kreatinin im Serum schon im Beginn einer Abstoßung ansteigt (Tab. 12). Es ist jedoch kein Frühsymptom, das schon vor der Funktionseinschränkung, die ja verhindert werden soll, einen diagnostischen Hinweis gibt (34,41). Zudem stellen die 8 - 12 Stunden, die zwischen Blutabnahme und dem Erhalt des Wertes vergehen, einen erheblichen

Zeitverlust dar (4). Außerdem kann dieser Parameter während Oligo-Anurie und Hämodialyse nicht verwendet werden (22). Sein größter Nachteil ist seine Unspezifität, da er bei Schock, chronischer Abstoßung, Uratniere, chronischer Glomerulo- und Pyelonephritis u.a. ebenfalls erhöht ist (34). Die große Standardabweichung in Stadium II ist durch die Patienten mit postoperativen Abstoßungen bedingt, die schon vorher ein hohes Kreatinin hatten. Dieser Parameter erhärtet aber die Diagnose, mit ihm allein kann sie jedoch nicht gestellt werden.

Das Hb fällt bei einer akuten Abstoßung zwar gering (Tab. 13), jedoch erst im Verlauf, und ist als Parameter noch unspezifischer als das Kreatinin. Zudem kann es trotz postoperativer Abstoßung zunächst sogar durch den Ausgleich des Blutverlustes ansteigen (Tab. 14).

Für den Hämatokrit gilt dasselbe (Tab. 15 und 16); seine Bestimmung ist dazu noch mit erheblichen Fehlermöglichkeiten belastet (41). Beide Parameter tragen nichts zur Diagnose einer akuten Abstoßung bei.

Die von Cisholm et al. (5) gefundene frühzeitige Reduktion der Urinosmolalität konnte von uns nicht bestätigt werden (Tab. 17). Wir fanden diese Manifestation der verminderten renalen Perfusion erst im Vollbild der akuten Rejection.

Der Rückgang der Natriumexkretion, ebenfalls als Zeichen der Abstoßung genannt (5,16,34), begann schon in Stadium II, und wurde deutlich im Vollbild (Tab. 18), wiederum im Gegensatz zur oben genannten Untersuchung (5). Der Nachteil dieser beiden Parameter ist neben ihrer Unspezifität ihre Abhängigkeit von Diät, Medikation (Steroidtherapie) und postoperativen Komplikationen (5).

So ist bei postoperativer Oligo-Anurie während gleichzeitiger Abstoßung keine Methode brauchbar, die auf Urin-Daten aufbaut (6). Dennoch liefern beide Parameter zusätzliche Informationen, wobei besonders der frühe Rückgang der Na^+ -Ausscheidung Beachtung finden sollte.

Auch ein deutlicher früher Abfall (5) der endogenen Kreatinin-Clearance fand sich bei uns nicht (Tab. 19). In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (22,34,41) war das Vollbild jedoch von einem deutlichen Rückgang der Werte für diesen Parameter gekennzeichnet. Bei Oligo-Anurie ist er jedoch nicht bestimmbar. Der Nachteil der Unspezifität, des Zeitverlustes und der relativ umständlichen Durchführung schränken seine Anwendbarkeit weiter ein. Die bei uns vorliegende große Standardabweichung muß auf unterschiedlich ausgeprägte Krisen und unterschiedliche Vorschädigung zurückgeführt werden. Eine Clearance-Bestimmung ist bei akuter Abstoßung unerlässlich, jedoch gebührt hier anderen Methoden Vorrang.

Ein Absinken des Urinvolumens (1,5,16,34, 41,45) zeigte sich auch bei uns schon im Beginn (5), im Vollbild trat keine weitere Veränderung mehr ein (Tab. 20). Der Nachteil dieses Parameters liegt jedoch wieder in seiner nicht spezifischen Aussage: Bei akuter Abstoßung kann sowohl Oligo-Anurie, Polyurie als auch Normurie vorliegen (Tab. 21). Auf eine Bestimmung des Urin-Volumens wird man jedoch nicht verzichten dürfen. Sein Rückgang kann eine akute Transplantatkrise ankündigen.

4.2.1.3 Nuklearmedizinische Parameter

Wie andere Untersucher (6,16,22,30,31,33,40,41, 42,46) fanden wir im Isotopennephrogramm die

typischen Veränderungen bei akuter Abstoßung: Die immunologische Reaktion bewirkt eine kortikale Ischämie mit Umverteilung des Blutflusses zur Markrindenzone. Das histologische Äquivalent sind Lymphozyteninfiltrate (T-Lymphozyten) entlang der kleinen Gefäße der Nierenrinde, später auch im Interstitium, massive Flüssigkeitsansammlung, intravasale Thrombenbildungen und fibrinoide Nekrosen, die zu Gefäßverschlüssen führen (6,16,34,41,45). Im Isotopennephrogramm kommt es zu verminderter Aufnahme des Hippurans mit Abflachung in der II. Phase, intrarenaler Transportstörung mit Anhebung in der III. Phase und verzögerter Ausscheidung des Hippurans in die ableitenden Harnwege (16,31,42). Auf die von uns untersuchten Parameter wirkt sich das folgendermaßen aus: Wie bei anderen (31,33,41) wurde eine Verlängerung von $t_{\max}$ gefunden bis hin zu dem sog. Akkumulationstyp ($t_{\max} > 15$ min), der durch das Überwiegen der Aufnahme des Hippurans in das Nierenparenchym über den Abfluß zustande kommt. Zu Beginn verließen schon 36% der Kurven den Ausgangsbereich, im Vollbild waren es 93% (Abb. 2 und Tab. 22). Die restlichen 7% in Stadium III waren ebenfalls deutlich verlängert. Die zwei Nephrektomie-Typen zeigten eine völlige Nekrose des Transplantats an (histologisch gesichert). Dieser Parameter ist also ein zuverlässiger und frühzeitiger Anhalt für eine intrarenale Transportstörung. Daß 29% der Werte den Ausgangsbereich nicht mehr erreichten, ist ein Hinweis auf den Schaden, den eine akute Abstoßung hinterläßt und damit ebenfalls auf die gute Sensitivität von $t_{\max}$. Durch die Lieferung dieser wichtigen Informationen wird die Bestimmung

dieses Parameters während einer Transplantatkrise unverzichtbar.

Die gefundene Verlängerung von $t/2$ und t_e stimmt mit der Literatur überein (31,41). Da sich $t/2$ bereits im Beginn signifikant verändert (Abb. 3 und Tab. 23), ist dieser Parameter zur Frühdiagnose einer verminderten Ausscheidung wichtig. Beide zeigen durch ihre signifikante Verlängerung in der Remission Folgeschäden der Abstoßung an. t_e ist $t/2$ deutlich unterlegen, da der Initialanstieg x (Abb.1) sich nicht genau abgrenzen läßt (2,18). Beide Parameter lassen sich jedoch im Vollbild, wenn ein Akkumulationstyp vorliegt, nicht bestimmen. Ihr Wert liegt in den Informationen, die sie vor und nach einer Krise bereitstellen, wobei die Berechnung des genaueren $t/2$ ausreicht.

Daß sich der Wert für die prozentuale Exkretion nach 10 min nicht signifikant verändert (Abb. 4), läßt diesen Parameter als ungeeignet ausscheiden.

Die signifikante Erhöhung des Wertes für die prozentuale Exkretion nach 20 min in allen Stadien (Abb. 4 und Tab. 24) zeigt diesen Parameter als empfindliches Maß für den Rückgang der Ausscheidung, zumal er die geringste Streuung aufweist (18). Von Nachteil ist, daß bei Akkumulationstyp keine Bestimmung möglich ist. Dieser Parameter ist also vor allem zur Erkennung von Beginn der Krise und Restschäden wichtig.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (31,41) konnten wir keine signifikante Veränderung von Sekretionswert und Akkumulationsquotient feststellen (Tab. 25 und 26). Da der Initialanstieg x , wie schon erwähnt, große Variation aufweist, ist der Sekretionswert noch dazu mit einer großen Streubreite behaftet. Beide Parameter

sind also als Maß für die tubuläre Sekretion bei akuter Abstoßung ungeeignet.

Die Nachteile aller Isotopennephrogramm-Parameter sind, daß aufgrund der Überlagerung der verschiedenen Ausscheidungsfunktionen der Niere im ING nur semiquantitative Aussagen möglich sind (d.h. keiner der einzelnen Größen kommt eine quantitative Aussage über eine bestimmte Ausscheidungsfunktion zu). Zudem ist bei eingeschränkter Nierenfunktion unter 20% eine genaue Messung nicht mehr möglich, da in diesem Falle die Untergrundaktivität zu über 80% zur Nephrogrammkurve beiträgt (4). Obwohl also alle ING-Veränderungen nicht für eine akute Abstoßung spezifisch sind (2,4,6,8,11,30,31,41,46) zeigen einige seiner Parameter hohe Empfindlichkeit und Treffsicherheit.

Wie andere Untersucher (31,33,41) fanden auch wir eine im Vollbild der akuten Abstoßung signifikant eingeschränkte Hippuran-Clearance. (Abb 5). Der Beginn wurde in 18% angezeigt, ein bleibender Schaden in 21% (Tab. 27). Gegenüber dem ING macht dieser Parameter eine quantitative Aussage über den Schweregrad der Abstoßung möglich (Tab. 28), die genauer ist als sie die endogene Kreatinin-Clearance als "Clearance-Äquivalent" bieten kann. Von Nachteil ist allerdings, daß es bei extremer Reduktion von Urinfluß und renaler Perfusion sowie sehr starker Funktionseinschränkung zu ungenauen Werten durch Rückdiffusion von sezerniertem ¹³¹J-Hippuran kommt (13).

Eine Ungenauigkeit während akuter Abstoßung könnte nach Kountz et al. (23) daraus resultieren, daß es durch die Vasokonstriktion zu einem schnelleren Blutfluß in der Niere kommt, so daß der tubuläre Kontakt mit den im Plasma transportierten

Substanzen begrenzt wird. Dennoch ist die Hippuran-Clearance als genaueste quantitative Bestimmung der Nierenfunktion der wichtigste Parameter in allen Stadien der akuten Abstoßung. Allerdings ist sie kein für die Abstoßungskrise spezifischer Parameter (41).

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß folgende Parameter, mit den genannten Einschränkungen, eine akute Abstoßungskrise ankündigen:

Während bei den klinischen Parametern Blutdruck und Na^+ -Ausscheidung nur im Zusammenhang mit anderen Hilfestellung leisten, geben Kreatinin und Urinvolumen deutliche Hinweise.

Bei den nuklearmedizinischen Parametern (Tab. 29) unterstützen $t_{\max}$, t_e und die Hippuran-Clearance den Verdacht des Beginns einer akuten Krise, der bei Verlängerung von $t/2$ und der prozentualen Exkretion nach 20 min ausgesprochen werden muß.

Folgende Parameter zeigen im Vollbild einer akuten Rejectionskrise eine sichere Veränderung:

Bei den klinischen Parametern Kreatinin, Na^+ -Ausscheidung, Osmolalität des Urins, Kreatinin-Clearance und Urin-Volumen.

Bei den nuklearmedizinischen Parametern (Tab. 30) $t_{\max}$, t_e (für $t/2$ waren keine Werte vorhanden), prozentuale Exkretion nach 20 min, Hippuran-Clearance.

Obwohl alle diese Werte zwar pathologisch, jedoch nicht pathognomonisch sind, ermöglichen sie zusammen die Diagnose einer akuten Abstoßung frühzeitig, vor allem dann, wenn vorher normale Werte vorhanden waren (30,31,33,41). Dabei können die nuklearmedizinischen Parameter vor den klinischen eine Veränderung zeigen, weil sie Ausdruck der momentanen Funktion sind und keine Folge der herabgesetzten wie die klinischen Werte, und ihre Ergebnisse sofort erhalten werden.

te kann durch das empfindlichere $t/2$ ersetzt werden. Alle anderen Parameter erwiesen sich als wertlos.

Das Problem der Differentialdiagnose Schockreaktion/ akute Abstoßung wird später behandelt.

4.2.1.4 Korrelationen

Daß die Korrelation zwischen Hippuran-Clearance und Kreatinin-Clearance nicht noch enger ausgefallen ist (Tab.31), kann auf folgende Gründe zurückgeführt werden:

1. Nicht alle Werte stammen vom selben Tag, so daß sich eine Progredienz oder Besserung im Verlauf der Abstoßung gering auswirken kann.
2. Die endogene Kreatinin-Clearance ist nur ein "Clearance-Äquivalent" (9), während die Hippuran-Clearance sehr gut mit der PAH-Clearance korreliert ist (13,26,27,28,36,37,38).
3. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Rückdiffusion sezernierten Hippurans und Kreatinins kommen (13).
4. Die unterschiedliche Molekülgröße beider Substanzen wirkt sich durch die Vasokonstriktion bei Abstoßung, die zu schnellerem Blutfluß führt, als unterschiedliche Diffusionsbegrenzung aus (23).

Die gute Korrelation zwischen Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum (Tab. 31 und Abb. 6) verdeutlicht den Wert dieser quantitativen Clearance-Bestimmung. Die Unsicherheitsfaktoren der Clearance bei Einschränkung der Nierenfunktion während akuter Abstoßung wurden schon erwähnt. Wenn jedoch die endogene Produktion des Kreatinins die eingeschränkte Ausscheidungsfunktion der Niere übersteigt, ist die Höhe des

Kreatininspiegels im Serum abhängig von der Zeitdauer der Funktionseinschränkung und kein genaues Maß der Nierenfunktion mehr. Das drückt sich auch aus in dem relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten zwischen Kreatinin-Clearance und Kreatinin im Serum. Hier fallen allerdings noch alle Beschränkungen der Kreatinin-Clearance selbst als Methode, die ihre eigenen Fehler kompensiert (14,43), ins Gewicht.

Daß der Blutdruck und die Hippuran-Clearance nicht miteinander korreliert sind (Tab.31), ist Folge der Tatsache, daß beide Parameter Verschiedenes messen: Die Clearance die Einschränkung des Hippurantransportes und der Blutdruck ganz unspezifisch die Kreislaufreaktion des Körpers auf eine eingeschränkte Ausscheidungsfunktion in Verbindung mit einer systemischen zellulären Abwehrreaktion. Die Unzahl von Einflüssen extrarenaler und renaler Art auf den Blutdruck wurde schon erwähnt. Blaufox et al. (1) konnten auch keine Beziehung zwischen Hypertonie und Plasma-Renin-Aktivität bei Nierentransplantierten feststellen.

Daß keine Beziehung gefunden wurde zwischen Nierenfunktion und dem Hämoglobin (43), ist eine Folge der Tatsache, daß die Ursachen der renalen Anämie bei Niereninsuffizienz gesteigerte Hämolyse und Insuffizienz des Knochenmarks sind. Eine gesteigerte Hämolyse entsteht nicht durch eine akute Abstoßungskrise und der Erythropoetinmangel führt erst langsam zu einer Knochenmarksinsuffizienz.(Tab.31).

Während die Hippuran-Clearance den intrarenalen Hippurantransport (glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion) untersucht, messen die Osmolalität die Konzentrationsfähigkeit der Niere

(eine Funktion der Henleschen Schleifen und der Sammelrohre) und die Natriumausscheidung die Resorptionsfähigkeit der Tubuluszellen. Urin-Osmolalität und Natriumausscheidung sind außerdem von vielen Faktoren abhängig, wie ADH- und Aldosteronsekretion, Durchblutung, Salzzufuhr- und Verlust, Medikation u.a. (5,43). Das und unterschiedliche Schädigung der verschiedenen Funktionen durch akute Abstoßungsreaktion erklären die schwache Korrelation vor und nach der akuten Krise sowie die Dissoziation der Werte im Vollbild. (Tab. 31).

Zwischen Hippuran-Clearance und Urin-Volumen kann es schon deshalb keine Korrelation geben, weil bei einer Abstoßungskrise Oligo-Anurie, Polyurie oder Normurie bestehen kann. Zudem ist das Urinvolumen das Produkt sämtlicher Ausscheidungsfunktionen von Niere und ableitenden Harnwegen (Tab.31).

Da der Sekretionswert nur ein semiquantitativer Parameter (Überlagerung der Nierenfunktionen im ING) mit großer Streubreite (variabler Initialanstieg x) ist und das Kreatinin quantitativ bestimmbar, können diese beiden Werte nicht eng miteinander korreliert sein (Tab. 31).

4.2.2 Schockreaktion

4.2.2.1 Übersicht

Die große Zahl an indifferenten Diagnosen in Tabelle 32 weist auf das noch zu besprechende Problem der Differentialdiagnose zwischen Schockreaktion und akuter Abstoßung hin. Daß Stadium III (Normalisierung) nur in 48% nachgewiesen wurde, liegt an den Fällen, in denen es nach Besserung zur Abstoßung kam und die deshalb nicht mehr berücksichtigt wurden.

4.2.2.2 Klinische Parameter

In allgemeiner Weise brauchen die einzelnen Parameter hier nicht mehr besprochen zu werden. Es gilt ebenso das bei der akuten Abstoßung Gesagte. Festgehalten werden muß jedoch die Tatsache, daß systolischer und diastolischer Blutdruck, Hb, Hk und Natrium-Ausscheidung die Besserung einer Schockreaktion nicht anzeigen können (Tab.35-38, 40,41,43); das können nur das Kreatinin (nicht jedoch bei der häufig notwendigen Hämodialyse (22)), die Urin-Osmolalität (sofern Urin vorhanden), die Kreatinin-Clearance (sie läßt sich bei Oligo-Anurie jedoch nicht bestimmen) und das Urinvolumen, sofern kein primär polyurischer oder normurischer Typ vorliegt. Die niedrigen Werte für Hb und Hk kommen von der Operation, die hohen Standardabweichungen der meisten Parameter durch unterschiedliche Schädigung (Tab.39,42,44,45). Sichere Veränderung im typischen Stadium der Schockreaktion sind nur das hohe Kreatinin, die niedrige Osmolalität des Urins, die niedrige Natriumausscheidung und das Urinvolumen, deren diagnostische Nachteile schon erwähnt wurden. Die Kreatinin-Clearance läßt sich meist nicht bestimmen.

4.2.2.3 Nuklearmedizinische Parameter

Auch hier gelten die schon bei der akuten Abstoßung gemachten allgemeinen Aussagen über die einzelnen Parameter.

Die Pathogenese der Schockreaktion ist ungeklärt (7). Die Transplantation ist jedoch durch den chirurgischen Eingriff und die zeitweise Ischämie (11,25) mit einem im allgemeinen reversiblen Schaden verbunden. Man fand eine Reduktion des mittleren renalen Blutflusses auf $\frac{1}{3}$ des Normalen bei einer diffusen und sogar corticalen

Ischämie (2,20). Hollenberg et al. fanden entgegen der allgemeinen Anschauung keinen morphologischen Hinweis auf eine akute Tubulusnekrose. Vielmehr soll das akute Nierenversagen durch diese Reduktion des corticalen Blutflusses zustande kommen, indem eine diffuse und präglomeruläre Vasokonstriktion den präglomerulären Widerstand auf etwa das 3-fache ansteigen läßt, was den glomerulären Kapillardruck auf $1/3$ herabsetzt, etwa 20 - 30 mm Hg. Dieser hydrostatische Druck in den glomerulären Kapillaren reicht nicht, den kolloid-osmotischen Druck der Plasmaproteine von ca 25 - 30 mm Hg zu übersteigen und die Filtration aufrecht zu erhalten (2,20). Das Renin-Angiotensin-System und ein renales Ödem sollen bei dieser präglomerulären Vasokonstriktion keinen Einfluß haben.

Mit der Literatur übereinstimmend (4,25,30, 31,33,41) fanden wir im Isotopennephrogramm eine Verlängerung von $t_{\max}$ zu einem sog. Akkumulationstyp in 100% der Fälle und daher auch keine Werte für $t_{\max}$, $t/2$, t_e und prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min in Stadium I (Abb.7 und Tab. 46). Signifikant erniedrigt waren in Stadium I der Sekretionswert und der Akkumulationsquotient, deren Schwächen schon diskutiert wurden (Abb.8).

Eine Hippuran-Clearance wurde im typischen Stadium nicht gemacht. Die beiden Isosthenurietypen zeigten eine völlige Nekrose des Transplantats an.

Am schnellsten normalisierten sich SW und AQ, während $t_{\max}$ und die prozentuale Exkretion nach 10 min (nach 20 min waren keine Werte da) einen bleibenden Schaden in ca 20% vermuten lassen (Tab. 47 und 48). Dem widerspricht allerdings die Normalisierung von t_e und der Hippuran-Clearance.

Nun sind aber SW, AQ und t_e , wie schon erwähnt, keine besonders empfindlichen Parameter, und eine genauere Untersuchung der Clearance deckte trotz sehr geringer Fallzahl auch einen mit bleibender Schädigung auf.

Man wird also eine sehr langsame Erholung oder einen geringen bleibenden Schaden in einem kleinen Teil der Fälle zumindest erwägen müssen.

Um eine Besserung der Schockreaktion früh zu erkennen, sind aus dem ING die Parameter t_{max} , $t/2$ und prozentuale Exkretion nach 20 min geeignet, sobald sie sich wieder bestimmen lassen.

Empfohlen wurde zur Erkennung einer Besserung auch schon die absolute Höhe der ING-Kurve (30).

Eine signifikante Veränderung im Vollbild der Schockreaktion zeigten t_{max} , SW, AQ (Tab. 49). Für $t/2$, t_e , prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min lassen sich bei einem Akkumulationstyp keine Werte errechnen, eine Hippuran-Clearance wurde nicht durchgeführt.

Eine Gegenüberstellung aller Parameter bei akuter Abstoßung und Schockreaktion ergibt folgendes:

Bei der akuten Abstoßungsreaktion sind die klinischen Werte für Kreatinin, Na^+ -Ausscheidung, Osmolalität des Urins, Kreatinin-Clearance und Urin-Volumen pathologisch; von den nuklearmedizinischen Werten sind t_{max} , t_e , prozentuale Exkretion nach 20 min und Hippuran-Clearance pathologisch.

Bei der Schockreaktion sind die klinischen Parameter Kreatinin, Na^+ -Ausscheidung, Osmolalität des Urins und Urinvolumen in gleicher Richtung wie bei der Abstoßung pathologisch verändert (die Kreatinin-Clearance läßt sich meist nicht bestimmen); von den nuklearmedizinischen

Parametern sind $t_{\max}$, SW und AQ in derselben Weise wie bei der Abstoßungskrise pathologisch ($t/2$, t_e , Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min und Hippuran-Clearance lassen sich meist nicht bestimmen).

Man kann vernachlässigen, daß beim Schock der Sekretionswert und der Akkumulationsquotient signifikant erniedrigt und bei der Abstoßung nur leicht erniedrigt waren, weil die Wertigkeit dieser Parameter, wie schon erwähnt, gering ist sowie bei der Abstoßung die Signifikanz gegen den Ausgangswert und beim Schock gegen den Normalwert berechnet werden mußte. Auch wenn bei der Abstoßung im Anfangsstadium z.B. die Clearance noch bestimmt werden kann und beim Schock nicht mehr, ist das nur ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Schweregrad, nicht aber die Art der Schädigung des Transplantats. Dasselbe gilt für die Parameter des ING. Wir können also die Angaben von anderen Untersuchern (4,6,11,12,16, 30,31,33,41) bestätigen, daß mit den vorliegenden Befunden eine Differentialdiagnose zwischen akuter Abstoßungskrise und Schockreaktion nicht möglich ist, es sei denn aus dem Verlauf anhand mehrerer Untersuchungen (12,31,33,41). Möglich ist diese Unterscheidung auch jenseits der ersten zwei Wochen post OP, wenn eine Schockreaktion schon Zeichen der Besserung zeigt, und es dann plötzlich wieder zur Verschlechterung der Parameter kommt (30). Ein am ersten postoperativen Tag normales Nephrogramm dagegen, das am nächsten Tag einen Akkumulationstyp zeigt, erlaubt nicht, wie vermutet (31,33), die Diagnose akute Abstoßung, da es auch verzögerte Schockreaktionen gibt, sowie nach Transplantation eine kurze Phase der Vasodilatation mit zunächst normalen Werten trotz akuter Tubu-

lusnekrose vorkommt (30). Im Zweifelsfalle müssen also noch andere Methoden hinzugezogen werden, wie z.B. die Radioiodinated Autologous Fibrinogen-Methode (RAF) oder die Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$.

Die Fibrinogen-Methode beruht darauf, daß die akute Abstoßungsreaktion zu Fibrinablagerung in den Gefäßen des Transplantats führt (6), die Schockreaktion hingegen nicht.

Eindeutigere Ergebnisse liefert jedoch die Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$, die bei akuter Abstoßung ein fehlendes I. Kompartiment, entsprechend einer fehlenden spezifischen Nierenrindendurchblutung zeigt, während bei Schockreaktion die Durchblutung des I. Kompartiments zwar verringert, aber doch erhalten ist. (2,11,33,41).

4.2.2.4 Korrelationen

Zwischen dem Kreatinin im Serum und dem Sekretionswert wurde auch bei der Schockreaktion in allen drei Stadien nur eine lose Korrelation gefunden (Tab. 50), da es sich um den Vergleich eines semiquantitativen Parameters mit einem quantitativ bestimmbaren handelt (8).

4.2.3 Chronische Abstoßung

4.2.3.1 Übersicht

Obwohl mehr Leichennieren eine chronische Abstoßung zeigten, war doch diese Komplikation bei Verwandten- (Lebendspender-) Nieren häufiger, da viel mehr Leichennieren transplantiert wurden.

Dennoch dauert es bei Verwandtennieren durchschnittlich gesehen länger, bis es zu einer chronischen Abstoßung kommt, was die bekannte bessere Prognose von Lebendspendernieren bestätigt (24,47).

Parametern sind $t_{\max}$, SW und AQ in derselben Weise wie bei der Abstoßungskrise pathologisch ($t/2$, t_e , Prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min und Hippuran-Clearance lassen sich meist nicht bestimmen).

Man kann vernachlässigen, daß beim Schock der Sekretionswert und der Akkumulationsquotient signifikant erniedrigt und bei der Abstoßung nur leicht erniedrigt waren, weil die Wertigkeit dieser Parameter, wie schon erwähnt, gering ist sowie bei der Abstoßung die Signifikanz gegen den Ausgangswert und beim Schock gegen den Normalwert berechnet werden mußte. Auch wenn bei der Abstoßung im Anfangsstadium z.B. die Clearance noch bestimmt werden kann und beim Schock nicht mehr, ist das nur ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Schweregrad, nicht aber die Art der Schädigung des Transplantats. Dasselbe gilt für die Parameter des ING. Wir können also die Angaben von anderen Untersuchern (4,6,11,12,16, 30,31,33,41) bestätigen, daß mit den vorliegenden Befunden eine Differentialdiagnose zwischen akuter Abstoßungskrise und Schockreaktion nicht möglich ist, es sei denn aus dem Verlauf anhand mehrerer Untersuchungen (12,31,33,41). Möglich ist diese Unterscheidung auch jenseits der ersten zwei Wochen post OP, wenn eine Schockreaktion schon Zeichen der Besserung zeigt, und es dann plötzlich wieder zur Verschlechterung der Parameter kommt (30). Ein am ersten postoperativen Tag normales Nephrogramm dagegen, das am nächsten Tag einen Akkumulationstyp zeigt, erlaubt nicht, wie vermutet (31,33), die Diagnose akute Abstoßung, da es auch verzögerte Schockreaktionen gibt, sowie nach Transplantation eine kurze Phase der Vasodilatation mit zunächst normalen Werten trotz akuter Tubu-

lusnekrose vorkommt (30). Im Zweifelsfalle müssen also noch andere Methoden hinzugezogen werden, wie z.B. die Radioiodinated Autologous Fibrinogen-Methode (RAF) oder die Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$.

Die Fibrinogen-Methode beruht darauf, daß die akute Abstoßungsreaktion zu Fibrinablagerung in den Gefäßen des Transplantats führt (6), die Schockreaktion hingegen nicht.

Eindeutigere Ergebnisse liefert jedoch die Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$, die bei akuter Abstoßung ein fehlendes I. Kompartment, entsprechend einer fehlenden spezifischen Nierenrindendurchblutung zeigt, während bei Schockreaktion die Durchblutung des I. Kompartments zwar verringert, aber doch erhalten ist. (2,11,33,41).

4.2.2.4 Korrelationen

Zwischen dem Kreatinin im Serum und dem Sekretionswert wurde auch bei der Schockreaktion in allen drei Stadien nur eine lose Korrelation gefunden (Tab. 50), da es sich um den Vergleich eines semiquantitativen Parameters mit einem quantitativ bestimmbaren handelt (8).

4.2.3 Chronische Abstoßung

4.2.3.1 Übersicht

Obwohl mehr Leichennieren eine chronische Abstoßung zeigten, war doch diese Komplikation bei Verwandten- (Lebendspender-) Nieren häufiger, da viel mehr Leichennieren transplantiert wurden.

Dennoch dauert es bei Verwandtennieren durchschnittlich gesehen länger, bis es zu einer chronischen Abstoßung kommt, was die bekannte bessere Prognose von Lebendspenderennieren bestätigt (24,47).

Tabelle 53 suggeriert fälschlicherweise einen gleich langen Zeitraum für Verwandten- und Leichennieren mit chronischer Rejection bis zu Dekompensation der Transplantatfunktion. Hier gingen jedoch nur die schlechter funktionierenden bzw. rascher abgestoßenen Transplantate ein, die schon im Untersuchungszeitraum dekompensierten. Tabelle 54 stellt diese Verzerrung richtig, die sich aus der Tatsache ergibt, daß nicht alle Transplantate bis zu ihrem Funktionsende beobachtet werden konnten.

4.2.3.2 Klinische Parameter

Die von uns gefundenen Parameterveränderungen (Tab. 55-64) sind die üblichen jeder chronischen Niereninsuffizienz (43):

Diastolische Blutdruckerhöhung (über 100 mm Hg jedoch nur in einem Teil), zusätzlicher teilweiser Anstieg des systolischen Werts bei Dekompensation, schleichend progressive Retention von harnpflichtigen Substanzen (hier des Kreatinin), progressive renale Anämie (vor allem zur Dekompensation hin deutlich), langsames Absinken der Konzentrationsfähigkeit (Osmolalität des Urins), zunehmende Natriumretention und Clearance-Einschränkung, jedoch keine kompensatorische Polyurie (31).

4.2.3.3 Nuklearmedizinische Parameter

Das für die chronische Abstoßung typische morphologische Substrat sind die verengten Gefäßkanäle, die ein Ergebnis der humoral vermittelten Endothel-Verdickung sind (6). Dabei kommt es zuletzt zur völligen Obliteration der arteriellen Strombahn, was therapeutisch nur wenig beeinflußt werden kann (34). Solange dieser Endzustand noch nicht erreicht ist, kommt es zu einer schleichenden

Funktionsverschlechterung, wohl weil ähnlich wie bei der chronischen Niereninsuffizienz aus anderen Gründen der mittlere Blutfluß der Niere zwar fast so stark herabgesetzt ist wie bei der akuten Abstoßung, jedoch Teile der Nierenrinde noch einen Blutfluß erhalten, der für eine adäquate glomeruläre Filtration ausreicht (2,20).

Mit der Literatur übereinstimmend (6,11,12, 20,30,31,33,41,42) ist die von uns gefundene Verzögerung der Hippuran-Ausscheidung, die sich in der signifikanten Verlängerung von $t_{\max}$, $t/2$, t_e , prozentualer Exkretion nach 10 min und nach 20 min ausdrückt (Abb. 9,10,11 u. Tab. 65-67). Die fehlende Signifikanz der Parameter SW und AQ (Abb.12)) bestätigt deren schon erwähnte Unempfindlichkeit und Ungenauigkeit (31).

Während $t_{\max}$ und die prozentuale Exkretion nach 10 min bei leichten Formen der chronischen Abstoßung noch wenig verändert sein können (41), sind $t/2$ und t_e , am sichersten jedoch die prozentuale Exkretion nach 20 min signifikant verändert. Umgekehrt bei schweren Formen, bei denen die Bestimmung von $t/2$, t_e und der prozentualen Exkretion nach 20 min schwierig und ungenau oder unmöglich wird, geben die prozentuale Exkretion nach 10 min und vor allem $t_{\max}$ einen guten Hinweis auf die Progredienz des Prozesses. Die beiden Akkumulationstypen (entsprechend einer starken Abflußbehinderung) und Isosthenurietypen zeigen den Übergang in die völlige Funktionslosigkeit des Transplantats an.

Die Hippuran-Clearance gibt in allen Stadien ein quantitatives Maß der vorliegenden Funktionseinschränkung (Abb. 13 und Tab. 68 und 69).

Es muß also der Auffassung, daß nuklearmedizinische Untersuchungen nur in den ersten 14 Tagen nach Nierentransplantation von Vorteil seien (17) widersprochen werden: Gerade bei dem langdauernden Prozeß der chronischen Abstoßungsreaktion werden auf einfache Weise mit einer einzigen Untersuchung sofort eine große Zahl an Informationen erhalten.

4.2.3.4 Korrelationen

Die Tatsache, daß die Hippuran-Clearance mit den Parametern RR systolisch und diastolisch, Hb, Osmolalität des Urins, Natrium-Ausscheidung und Urinvolumen nicht oder nur schwach korreliert ist und die Werte bei starker Funktionseinschränkung dissoziieren, wurde schon diskutiert und konnte auch bei der chronischen Abstoßung bestätigt werden, ebenso wie die gute Korrelation zwischen Hippuran-Clearance und Kreatinin-Clearance (Tab. 70 und Abb. 14-16).

Die erneut gefundene bessere Korrelation der Hippuran-Clearance mit dem Kreatinin im Serum als mit der Kreatinin-Clearance (Abb. 14 u. 16) erklärt sich aus deren unterschiedlicher Genauigkeit. Die Dissoziation der Werte oberhalb eines Kreatinins von 6 - 7 mg%, für beide Clearance-Verfahren gefunden, muß auch hier als Resultat der bei extrem stark eingeschränkter Nierenfunktion möglichen Rückdiffusion sezernierter Substanzen (13) gewertet werden, sowie der Tatsache, daß bei einer glomerulären Filtrationsrate unter ca 20 ml/min das Serum-Kreatinin zwischen 3 - 10 mg% schwanken kann (35), also kein genauer Ausdruck der Nierenfunktion mehr ist. Aber auch hier wich die Kreatinin-Clearance stärker

vom Kreatininwert ab als die Hippuran-Clearance, ist also mit der größeren Fehlerquote behaftet.

Die auch bei der chronischen Abstoßung fehlende signifikante Korrelation zwischen Parametern des Isotopennephrogramms (hier $t_{\max}$ und SW) und den quantitativen Maßen für die Nierenfunktion, der Kreatinin-Clearance und dem Kreatinin im Serum (Tab. 71 u. 72), ist Produkt der Überlagerung sämtlicher Ausscheidungsfunktionen der Niere im ING und berechtigt die Bezeichnung seiner Parameter als semiquantitative Funktionsgrößen (2, 48). Die Tatsache also, daß die Parameter des ING etwas anderes messen als die klinischen Werte, beeinträchtigt jedoch ihre hohe Empfindlichkeit und Treffsicherheit auch bei der chronischen Abstoßung nicht.

5. Zusammenfassung

Untersuchungsgut

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von 85 Patienten ausgewertet, die in der Zeit von Juni 1966 bis April 1975 in der Chirurgischen Universitätsklinik München Nierentransplantate erhielten. In 56 Fällen wurden Leichennieren übertragen, in 20 Fällen Lebenspendernieren, in 9 Fällen blieb die Art des Transplantats unbekannt.

Methoden

Klinische Methoden: Die Werte für RR, Kreatinin im Serum, Hb, Hk, Osmolalität des Urins, Na^+ -Ausscheidung im Urin/24 Std., Kreatinin-Clearance und Urinvolumen/24 Std. wurden in der üblichen Weise bestimmt.

Nuklearmedizinische Methoden: Das Isotopennephrogramm, unter Standardbedingungen mit einer 2"-Szintillationssonde registriert bzw. ab Mai 1971 mit einer Gamma-Kamera und nachgeschaltetem elektronischem Auswertesystem. Berechnet wurden die Parameter $t_{\max}$, $t/2$, t_e , prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min, Sekretionswert und Akkumulationsquotient.

Die ^{131}J -Hippuran-Clearance, nach der von Oberhausen entwickelten, von Pixberg und dann Rohloff gering modifizierten Methode (Messung der Gesamtkörperzeitaktivitätskurve mit einer Einzelsonde über einer repräsentativen Körperregion) durchgeführt, ebenfalls unter Standardbedingungen von einer Gamma-Kamera mit elektronischem Auswertesystem registriert und berechnet. Sie wurde simultan mit dem ING als sog. Kamera-Funktionsszintigraphie gewonnen.

Auswertung der Untersuchungsbefunde

Die drei untersuchten Krankheitsbilder akute Abstoßung, Schockreaktion und chronische Abstoßung wurden jeweils in mehrere Stadien aufgeteilt:

- Akute Abstoßung : Ausgangswert (I), Beginn (II), Vollbild (III), Remission (IV).
- Schockreaktion : Vollbild (I), Beginnende Besserung (II), Normalisierung (III).
- Chronische Abstoßung: Kompensierte Retention (I), Dekompensierte Retention (II).

Alle Untersuchungsbefunde wurden je einem Stadium zugeordnet und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Akute Abstoßung

Die typischen Veränderungen der klinischen Parameter waren ein Anstieg des Kreatinins im Serum, Abfall der Osmolalität des Urins, Abfall der Na^+ -Ausscheidung im 24 Std.-Urin, sowie ein Rückgang von Kreatinin-Clearance und Urinvolumen/24 Std.

Lediglich das Kreatinin und das Urinvolumen zeigten bereits in Stadium II (Beginn) der Krise diese Veränderungen.

Die nuklearmedizinischen Untersuchungen konnten in allen Fällen eine intrarenale Transportstörung nachweisen. Die typischen Veränderungen der nuklearmedizinischen Parameter waren: Verlängerung von t_{max} ($P < 0,001$), in 80 % zum sog. Akkumulationstyp.

Verlängerung von t_e ($P < 0,001$); für $t/2$ waren keine Werte in Stadium III (Vollbild) vorhanden.

Anstieg des Wertes für die prozentuale Exkretion nach 20 min ($P < 0,001$).

Abfall der ^{131}J -Hippuran-Clearance ($P < 0,001$).

Bereits in Stadium II (Beginn) der Krise waren $t/2$ ($P < 0,005$) und die prozentuale Exkretion nach 20 min ($P < 0,001$) signifikant verändert.

Ebenfalls schon in Stadium II verlassen 36 % der Werte für $t_{\max}$ und 18 % der Werte für die Hippuran-Clearance den Ausgangs- bzw. Normbereich.

Diese Veränderungen in Stadium II (Beginn) treten bereits auf, bevor klinische Manifestation und Laborwerte auf eine Abstoßung hinweisen.

Alle anderen Parameter zeigten keine klinisch verwertbare Änderung.

Wir fanden eine enge Korrelation zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum ($r = -0,75$), sowie zwischen Hippuran-Cl und Kreatinin-Cl ($r = 0,76$).

Schockreaktion

Die typischen Veränderungen der klinischen Parameter waren ein erhöhtes Kreatinin, erniedrigte Osmolalität des Urins, erniedrigte Na^+ -Ausscheidung im Urin/24 Std. und ein erniedrigtes Urinvolumen/24 Std. Eine Kreatinin-Clearance wurde nicht durchgeführt.

In Stadium II (Beginnende Besserung) fiel das Kreatinin ab, die Urin-Osmolalität erhöhte sich, das Urin-Volumen stieg an und die Kreatinin-Clearance wurde durchführbar.

Die nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigten auch hier in allen Fällen eine intrarenale Transportstörung an. Die typischen Veränderungen der nuklearmedizinischen Parameter waren:

Verlängerung von $t_{\max}$ in 100 % zum sog. Akku-

akumulationstyp. Daher konnten alle anderen Parameter nicht bestimmt werden. Eine Hippuran-Clearance wurde nicht durchgeführt.

In Stadium II (Beginnende Besserung) sank $t_{\max}$ ab, 22 % der Werte erreichten den Normbereich.

Ebenfalls bereits in Stadium II waren 67 % der Werte für die prozentuale Exkretion nach 10 min wieder im Normbereich.

Diese beiden Parameter kündigen eine Besserung der Schockreaktion an.

Alle anderen Parameter zeigten keine klinisch verwertbare Änderung.

Die Differentialdiagnose zwischen akuter Abstoßung und Schockreaktion ist schwierig, da sich alle Parameter in die gleiche Richtung verändern; aus dem Verlauf anhand mehrerer Untersuchungen ist sie jedoch möglich. Wichtige Hinweise, die für eine akute Abstoßung sprechen, geben besonders im Anfangsstadium eine bestimmbare, gegenüber der Voruntersuchung eingeschränkte Hippuran-Clearance (bei der Schockreaktion ist sie nicht bestimmbar), sowie das ING, wenn kein Akkumulationstyp vorliegt (bei der Schockreaktion immer vorhanden); ferner wenn kein akutes Ereignis in der Vorgeschichte war, sowie der Patient Polyurie oder Normurie zeigt (bei der akuten Abstoßung kommt es in 30 % zu Oligo-Anurie, bei der Schockreaktion in 70 %). Im Zweifelsfalle, z. B. unmittelbar postoperativ, sollte die RFA-Methode bzw. ^{135}Xe -Durchblutungsmessung angewandt werden.

Chronische Abstoßung

Die klinischen Parameter zeigten die üblichen Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz: Anstieg des Kreatinins im Serum, Auffall der Kreati-

nin-Clearance, erniedrigte Na^+ -Ausscheidung und Osmolalität des Urins/24 Std.

Die nuklearmedizinischen Untersuchungsbefunde wiesen auch hier in allen Fällen auf die vorliegende intrarenale Transportstörung hin. Die typischen Veränderungen der einzelnen Parameter waren:

Verlängerung von t_{max} ($P < 0,001$), jedoch nicht bis zum sog. Akkumulationstyp.

Verlängerung von $T/2$ ($P < 0,001$).

Vergrößerung des Wertes für die prozentuale Exkretion nach 10 bzw. 20 min (jeweils $P < 0,001$).

Einschränkung der ^{131}J -Hippuran-Clearance ($P < 0,001$), jedoch nicht so stark wie bei der akuten Abstoßung. Besonders empfindlich reagierten im Anfangsstadium (I) $t/2$ und die prozentuale Exkretion nach 20 min (57 % bzw. 70 % der Werte haben bereits den Normbereich verlassen). Im fortgeschrittenen Stadium (II) waren beide Parameter nicht mehr bestimmbar. Hier lieferten t_{max} und die prozentuale Exkretion nach 10 min ähnlich gute Ergebnisse.

Die Hippuran-Clearance gab in allen Stadien ein genaues quantitatives Maß der Funktionseinschränkung: Im Stadium der kompensierten Retention (I) z. B. zeigte sich in 45 % eine noch normale Funktion, in 25 % ein geringer, in 26 % ein mittelgradiger Schaden, und nur in 4 % eine hochgradige Schädigung des Transplantats.

Alle anderen Parameter lieferten keine klinisch verwertbaren Ergebnisse.

Wir fanden auch bei der chronischen Abstoßung eine enge Korrelation zwischen der Hippuran-Clearance und dem Kreatinin im Serum ($r = -0,75$), sowie zwischen Hippuran-Cl und Kreatinin-Cl ($r = 0,84$). Der Korrelationskoeffizient zwischen Kreatinin-Cl und Kreatinin im Serum war $r = -0,72$.

- 7 Edel, H.H., H.J. Gurland, E. Renner: Die Schockniere. Pathogenese, Klinik und Therapie. Internist 3 (1962) 531.
- 8 Eigler, J.: Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik in der klinischen Nephrologie. Der Internist, Heft 9, 1969.
- 9 Emrich, D.: Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 1976
- 10 Englebienne, P., J. Paternot, M. Verhas, A. Schoutens, F. Smal: Evaluation clinique du complexe DMSA - Sn - Tc 99 m dans l'investigation isotopique rénale. In: La fixation rénale du mercure et du DMSA, comptes rendu du 11^e Colloque International, Paris 24 - 25 octobre 1975, édité par C. Raynaud, Commissariat à l'Energie Atomique.
- 11 Falkenreck-Herbst, I., S. Schmitz-Feuerhake, K. Wonigeit u. A.I. Coburg: Die Durchblutungsmessung durch ¹³³Xenon-Inhalation zur Überwachung transplanterter Nieren. Nucl. Med. XIII (1974).
- 12 Freedman, G.S., M. Schiff and H. Handmaker: Radio-nuclide Evaluation of Renal Transplants. In: Radio-nuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974 (Hrsg. K.z. Winkel et al.).
- 13 Gagnon, John A., Lionel U. Mailloux, James E. Doolittle And Paul E. Teschan: An isotopic method for instantaneous measurements of effective renal blood flow. American Journal of Physiology, Vol. 218, 161, January 1970.

- 14 Ganong, W.F.: Lehrbuch d. Medizinischen Physiology, Springer, New York 1974.
- 15 Gross, R., K.D. Grosser, H.G. Sieberth: Der internistische Notfall, Schattauer, Stuttgart - New York 1976.
- 16 Hartwig, H.: Der Beitrag der Radiologie zur Diagnose der Abstoßung transplanterter Nieren. Kolloquium in klinischer Radiologie, 5. Nov. 1968. Schweiz. med. Wschr. 100, Nr. 2 (1970).
- 17 Hayes, M., Th.C. Moore and G.V. Taplin: Radionuclide Evaluation of Renal Transplant Status. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974 (Hrsg. K.z. Winkel et al.).
- 18 Heinze, H.G., B. Hast, R. Rohloff: Abhängigkeit von Meßdaten und Meßmethoden am Beispiel des Region-of-Interest - Nephrogramms. Nuklearmedizin, zwölfte Jahrestagung der Gesellschaft f. Nuklearmedizin, München, 11.- 14. Sept. 74, Sonderdruck aus Gesellschaft für Nuklearmedizin, Schattauer, Stuttgart - New York 1975.
- 19 Heinze, H.G., B. Hast, R. Rohloff: Quantitative Funktionsszintigraphie der Niere mit der Kamera. Röntgen-Berichte, Band 4, Heft 1, März 1975.
- 20 Hollenberg, N.K., M. Epstein, S.M. Rosen, R.I. Basch, D.E. Oken and I.P. Merrill: Acute Oliguric Renal Failure In Man: Evidence for Preferential Renal Cortical Ischemia. Medicine, Vol. 47, No. 6, 1968.

- 21 Hume, D.M., I.H. Maggee, H.I. Kauffmann, M.S. Rittenburg, G.R. Prout: Renal homotransplantation in man in modified recipients, Ann. Surg. 158 (1968) 608.
- 22 Joeke, A.M., A.R. Constable and B.E.B. Hym: Renogram Monitoring of Kidney Transplant Rejection. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974, (Hrsg. K.z. Winkel et al.).
- 23 Kountz, Samuel L., Gory Truex, Laurence E. Early, Folkert O. Belzer: Serial Hemodynamics after Renal Allotransplantation in Man. Circulation, Volume XLI, February 1970.
- 24 Lowrie, Edmund G., M.D., J. Michael Lazarus, M.D., Altair I. Mocelin, M.D., George L. Bailey, M.D., Constantine L. Hampers, M.D., Richard E. Wilson, M.D., and John P. Merrill, M.D.: Survival of Patients Undergoing Chronic Hemodialysis and Renal Transplantation. The New England Journal of Medicine, Vol. 288, No. 17 (1973).
- 25 Magnusson, G., L. Collste and G. Lundgren: The Usefulness of the Immediate Posttransplant ¹³¹J-Hippuran - Renogram in the Evaluation of the Ischemic Damage Inflicted to the Graft. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974 (Hrsg. K.z. Winkel et al.).
- 26 May, P., E. Oberhausen und W. Kirsch: Die seitenge-treue Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes mit Radioisotopen. Dtsch. med. Wschr., 96. Jahrgang, Januar 1971.

- 27 Oberhausen, E., A. Rohmalen: Bestimmung der Nieren-clearance durch externe Gammastrahlenmessung. In: Hoffmann, G., R. Höfer (Hrsg.): Radionuclide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik. Schattauer, Stuttgart 1968.
- 28 Oberhausen, E.: Bestimmung d. Nierenclearance mit dem Ganzkörperzähler. In: Höfer, R., (Hrsg.): Nierenclearance, Güssinger Symposion 1968, Schriftreihe Hoechst.
- 29 Pabst, H.W., G. Hör, H. Kriegel: Einführung in die Nuklearmedizin, Fischer, Stuttgart 1976.
- 30 Pavel, D.G., B.D. Kahan, I.L. Quinn III, I.I. Bergan, B.R. Westerman: Multilateral Evaluation of Renal Transplants with Radionuclides. In: Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine 1974, Vol. 1, International Energy Agency, Vienna, 1975.
- 31 Pfeiffer, K.I., R. Rothe, H. Ingris, H.H. Edel, H. Pichlmaier u. H.G. Heinze: Funktionsszintigraphie bei transplantierten Nieren. MMW 115 (1973), Heft 9.
- 32 Pfeiffer, K.I., K.W. Frey, H.G. Heinze, U. Klein, H. Langhammer u. H. Müller-Fassbender: Diagnostischer Wert der Nieren-Szintigraphie u. Isotopennephrographie gemessen an der Nieren- Angiographie. Sonderdruck aus Röntgenblätter, 25. Jahrgang, März 1972.
- 33 Pfeiffer, K.I., K.R. Schmidt, G. Seyfart, B. Leisner u. H.G. Heinze: Follow - up Studies of Transplanted Kidneys with ^{131}J - Hippuran and $^{133}\text{Xenon}$. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974, (Hrsg. K.z. Winkel et al.).

- 34 Pichlmaier, H., H.H. Edel: Die akute Transplantat-
krise. Sonderdruck aus Langenbecks Archiv f. Chirurgie
Bd. 323, 698, 1969, 86. Tagung d.D. f. Chirurgie v.
9. - 12.4.69.
- 35 Piper, W.: Innere Medizin, Springer, Berlin 1974.
- 36 Pixberg, H.U., P. Hilger, F. Zielske, J. Bahlmann,
H.J. Gollnisch: Vergleichende Untersuchungen über
die Bestimmung d. effektiven Nierenplasmastroms mit
PAH u. ^{131}J - Hippursre. Dtsch. med. Wschr. 96
(1971) 117.
- 37 Pixberg, H.U., G. Just: Die Bestimmung des effektiven
Nierenplasmastromes mit der ^{131}J - Hippursre - Ganz-
körperclearance. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 156.
- 38 Rohloff, R., B. Hast, B. Leisner, H.G. Heinze:
Bestimmung der ^{131}J - Hippuran - Clearance im Rahmen
der Kamerafunktionsszintigraphie der Nieren nach
vereinfachten Modifikationen der Methode von Ober-
hausen. Ein Vergleich mit der Originalmethode.
Nucl. Med. 13 (1975) 304.
- 39 Sabto, I., I.-F. Moreau and I.-P. Grünfeld: Renal
Hemodynamics and Renin Release in Homotransplanted
Patients. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme,
Stuttgart 1974 (Hrsg. K.z. Winkel et al.).
- 40 Sauer, R., R. Friedrich, G. Thiel u. F. Enderlin
Zur Differentialdiagnose der Abstoßungsreaktion
transplantierter Nieren mit Hilfe nuklearmedizinischer
Verfahren. Röfo 115, 6 (1971).

- 41 Schmidt, K.R., K.I. Pfeiffer, G. Seyfert, R. Kantelehner und H.G. Heinze: Durchblutungsmessung mit ^{133}Xe nach klinischer Nierentransplantation. Vergleich mit der ^{131}J - Hippuran - Funktionsszintigraphie. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen u. d. Nuklearmedizin, Sonderdruck Band 121, Heft 4, Okt. 1974.
- 42 Semprebene, L., Rita Massa, C. Casciani and F. Benedetti Valentin jr.: Radioisotope Investigations of the Renal Transplant in Man. In: Radionuclides in Nephrology, Thieme, Stuttgart 1974 (Hrsg. K. z.Winkel et al.).
- 43 Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart 1976.
- 44 Verhas, M., A. Schoutens, P. Lemmens: La place de la fixation rénale du bichlorure de mercure dans l'exploration du greffon rénal. In: La fixation rénale du mercure et du DMSA, comptes rendu du 11^e Colloque International, Paris, 24 - 25 octobre 1975, édité par C. Raynaud, Commissariat à l'Energie Atomique.
- 45 Voegeli, E., Ch. Blaser u. A. Montandon: Die angiographische Abklärung funktionsgestörter Nierentransplantate. Fortschr. Röntgenstr. 120, 2 (1974).
- 46 Winkler, C., R. Knopp: Untersuchungen über intrarenale Hippurankinetik mit Anger-Camera u. Digitalcomputer. Radioaktive Isotope in Klinik u. Forschung, 8. Int. Symp. Bad Gastein, Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin - Wien (1969).

- 47 Zenker, R., H. Pichlmaier: Organverpflanzung beim Menschen, Dtsch. med. Wschr., 93. Jahrgang, Nr. 15 (1968).
- 48 Zum Winkel, K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen, Thieme, Stuttgart 1964.

Lebenslauf

- 26.1.1949 geboren in Frankfurt/Main
- Eltern: Ing. Fritz Grau und Frau Margot,
geb. Schmidt
Geschwister: 1 Bruder: Harald Grau,
geb. 20. 3. 1947
- 1954 Umzug nach München
- 1955 Eintritt in die Rudolf Steiner-Schule, München
- 1969 Abitur am Oskar von Miller-Gymnasium, München
- Ws 1969/70 Studium an der Universität München,
Fach Chemie
- SS 1970 Studium der Medizin, München
- WS 1972/73 Physikum
Famulatur: Radiologische Klinik der
Uni München, Prof. Lissner
Schwabinger Krankenhaus, Prof. Mehnert
- 19.7.76 Staatsexamen
- Zur Zeit als Medizinalassistent tätig.

Mein Dank gilt Prof. Dr. H.G. Heinze und
Dr. B. Leisner für ihre freundliche
Unterstützung sowie der Chirurgischen
Universitäts-Klinik München und
Prof. Dr. Edel für die Überlassung
der Befunde.

